



GUIDA PRATICA BIOETICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA PER IL PEDIATRA



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.



Copyright © 2023 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

Stampatore: Grafica Ciuonzo
Piazza San Canione, 2 - 81030 Sant'Arpino (Ce)

Stampa: novembre 2023

ISBN: 9788887844382



Guida intersocietaria con il coordinamento scientifico del dottor Giuseppe Di Mauro

Promotori:

Maria Elisabetta Di Cosimo, Antonino Gulino

Coordinamento, revisione e cura:

Maria Elisabetta Di Cosimo, Antonino Gulino, Maria Carmen Verga

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento costituisce una versione integrale della Guida e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (www.sipps.it, sezione Attività Editoriali).

Nessuno degli Autori ha dichiarato alcun conflitto di interesse relativamente all'argomento trattato né ha ricevuto alcun compenso.

ELENCO AUTORI (ordine alfabetico)

Ancona Mario	Psichiatra, psicologo, psicoterapeuta, presidente ADR, Torino
Aufferi Roberto	UOC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASL Roma 2, Ospedale Sant'Eugenio, Roma. Dottorato di Ricerca in "Digital Transition, Innovation and Health Service" – XXXVIII Ciclo, Università Telematica Leonardo da Vinci, Torrevicchia Teatina, Chieti
Cacciola Salvatore	Sociologo Dirigente, Responsabile UO Educazione e Promozione della Salute, ASP Catania - Presidente Associazione Italiana Educazione Sanitaria, sezione Sicilia
Caruso Manuela	Centro di Endocrinologia Pediatrica, UOC Clinica Pediatrica, AOU Policlinico, PO G. Rodolico, Catania - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania
Corsello Giovanni	Professore Ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Palermo
Costanza Giuseppe	Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania
Daverio Margherita	Assegnista di ricerca in Filosofia del diritto, Università LUMSA, Roma
D'Avino Antonio	Pediatra di libera scelta, ASL NA 3 Sud, Napoli – Presidente Nazionale FIMP
Di Cosimo Maria Elisabetta	Pediatra Infettivologo, Milano - Master in Bioetica dell'area Materno-Infantile, Roma
Di Mauro Giuseppe	Pediatra di Libera Scelta, ASL Caserta, Aversa (CE) - Presidente SIPPS
Falsaperla Raffaele	UOC di Pediatria e PS pediatrico, UOC di Neonatologia e TIN, AOU Policlinico, PO San Marco, Catania
Gizzi Camilla	UOC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASL Roma 2 – Ospedale Sant'Eugenio, Roma. UOC di Pediatria e Neonatologia, ASL Roma 2 – Ospedale Sandro Pertini, Roma
Grimaldi Valentina	Pediatra di libera scelta, ASL Roma 2 - Psicoterapeuta dell'età evolutiva
Gulino Antonino	Pediatra di libera scelta, ASP 3 Catania
Gulino Ferdinando	Ricercatore tipo B (RTDb) Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Messina
Libranti Maria	Pediatra di libera scelta, Catania
Lo Giudice Milena	Pediatra libero professionista, Palermo - Componente Comitato Nazionale Bioetica per la sperimentazione in pediatria - Visiting professor Università di Studi Europei Jean Monnet, Locarno, Svizzera - Presidente Società Italiana Cure Primarie Pediatriche - SICuPP - Regione Sicilia



Milazzo Angelo	Pediatra libero professionista, ASP Catania - Componente Comitati Etici di Catania - Docente Corso di Formazione in Medicina Generale - Presidente Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale – SIPPS - Sicilia
Muccioli Elisabetta	Pediatra Referente per la Pediatria Preventiva e Sociale UOC Pediatria ISS della Repubblica di San Marino
Onesimo Roberta	Responsabile UOSD Malattie Rare e Transizione, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma
Palazzani Laura	Professore Ordinario di Filosofia del diritto, Università LUMSA, Roma. Componente del Comitato Nazionale per la Sperimentazione Pediatrica
Pappalardo Xena Giada	Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Catania Dipartimento di Scienze biomediche e Biotecnologie (BIOMETEC), Università degli Studi di Catania
Parano Enrico	Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Catania
Pegoraro Renzo	Cancelliere, Pontificia Accademia per la Vita, Roma
Perno Carlo Federico	Microbiologia e Diagnostica di Immunologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Polizzi Agata	Professore di Pediatria - Dipartimento di Scienze della Formazione, Università degli Studi di Catania
Reali Laura	Pediatra di libera scelta, ASL Roma 1
Ruggieri Martino	UOC di Clinica Pediatrica, AOU Policlinico, PO G. Rodolico, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania
Russo Rocco	Unità Operativa Materno-Infantile, ASL Benevento
Scionti Gaia	Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Perugia
Scotese Immacolata	Pediatra di libera scelta ASL Salerno, Campagna (SA)
Semplici Stefano	Professore di Etica sociale e Bioetica, Dipartimento di Studi letterari, filosofici e di storia dell'arte, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Serra Gregorio	Dipartimento di Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo
Sforza Elisabetta	PhD Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Stella Giuseppa Maria	Psicologa, Master in Bioetica dell'area Materno-Infantile, Catania

Stirati Iolanda	Pediatra di libera scelta, ASL Roma 2
Tozzi Alberto Eugenio	Responsabile Unità di Ricerca Medicina Predittiva e Preventiva, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Venturelli Leo	Pediatra libero professionista, Bergamo - Responsabile educazione alla salute e comunicazione Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale - SIPPS
Verga Maria Carmen	Pediatra di libera scelta, Vietri sul Mare, Salerno - Segretario nazionale Società Italiana Pediatria Preventiva e Sociale - SIPPS
Vicari Stefano	Professore Ordinario di Neuropsichiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Responsabile UOC Neuropsichiatria infantile, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Villani Alberto	Area Pediatria Ospedaliera Universitaria, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Zampino Giuseppe	Responsabile UOC Pediatria, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Presidente Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità - SIMGePeD
Zanna Valeria	Psichiatra, Responsabile UOS Disturbi Alimentari, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Si ringraziano i **Consigli Direttivi** e i **Presidenti** delle seguenti società scientifiche

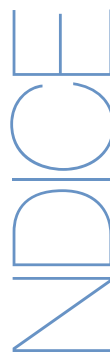
	FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri. Presidente: Antonio D'Avino
	SIPPS - Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Presidente: Giuseppe Di Mauro



GUIDA PRATICA
BIOETICA
DELL'ETÀ EVOLUTIVA
PER IL PEDIATRA



GUIDA PRATICA BIOETICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA PER IL PEDIATRA



» PREFAZIONE	8		
<i>Giuseppe Di Mauro, Antonio D'Avino</i>			
» INTRODUZIONE	11		
<i>Maria Elisabetta Di Cosimo, Antonino Gulino, Maria Carmen Verga</i>			
» 1. INTRODUZIONE ALLA BIOETICA	12		
• Dall'etica alla bioetica	12		
<i>Milena Lo Giudice</i>			
• Principi e virtù nella bioetica per il bambino	23		
<i>Milena Lo Giudice</i>			
• "The best interests of the child" e la specificità della pediatria	28		
<i>Stefano Semplici</i>			
• Bioetica della cura nella relazione materno-infantile	32		
<i>Margherita Daverio</i>			
» 2. IL PEDIATRA, LA BIOETICA E... LE RAGIONI PER VIVERE	36		
• La comparsa della coscienza nel feto e nel bambino: verso una nuova bioetica	36		
<i>Martino Ruggieri, Agata Polizzi, Antonino Gulino, Raffaele Falsaperla</i>			
• Screening e diagnosi prenatale: opportunità o esami da superare per nascere?	54		
<i>Gregorio Serra, Giovanni Corsello</i>			
• I grandi prematuri e le terapie intensive	59		
<i>Roberto Aufieri, Iolanda Stirati, Camilla Gizzi</i>			
		• Le terapie... fin dove spingersi	66
		<i>Renzo Pegoraro</i>	
		• La terapia genica nel trattamento delle malattie rare: vantaggi, limiti e implicazioni bioetiche	71
		<i>Agata Polizzi, Giuseppa Maria Stella, Antonino Gulino</i>	
» 3. ETICA E SPERIMENTAZIONE	78		
• Consenso informato, i protagonisti	78		
<i>Angelo Milazzo, Antonino Gulino</i>			
• I farmaci orfani e le terapie sperimentali. Il perché di una scelta	85		
<i>Giuseppe Zampino, Elisabetta Sforza, Roberta Onesimo</i>			
• La sperimentazione sui minori e sulle donne in gravidanza: aspetti bioetici	90		
<i>Laura Palazzani</i>			
• Il ruolo dei comitati etici	94		
<i>Angelo Milazzo</i>			
» 4. LE INFORMAZIONI BIOLOGICHE: USO INDIVIDUALE O SOCIALE	101		
• Gene editing	101		
<i>Xena Giada Pappalardo, Gaia Scionti, Enrico Parano</i>			
• Biobanche genetiche e tissutali	106		
<i>Xena Giada Pappalardo, Gaia Scionti, Enrico Parano</i>			
• Biodiversità: un patrimonio da difendere	110		
<i>Salvatore Cacciola, Antonino Gulino</i>			
• La gestione dei principi etici per l'intelligenza artificiale in pediatria	116		
<i>Alberto Eugenio Tozzi, Maria Elisabetta Di Cosimo</i>			



5. FRA ETICA E BIOETICA	124	6. IL PEDIATRA E...	149
• Il dilemma della verità in pediatria	124	• La disforia di genere e la triptorelina	149
<i>Mario Ancona, Leo Venturrelli, Immacolata Scotese, Maria Carmen Verga</i>		<i>Manuela Caruso, Giuseppe Costanza</i>	
• La procreazione medicalmente assistita: aspetti medici ed etico-sociali	130	• Anoressia nervosa: etica del trattamento	159
<i>Ferdinando Antonio Gulino</i>		<i>Valeria zanna</i>	
• Uguaglianza e disuguaglianza assistenziale in pediatria	136	• La chirurgia estetica e ricostruttiva	165
<i>Maria Anna Libranti</i>		<i>Valentina Grimaldi, Laura Reali, Maria Elisabetta Di Cosimo</i>	
• Vaccinazioni: le ragioni di una scelta	140	• Bioetica della prevenzione in età pediatrica: un'esperienza sammarinese	171
<i>Alberto Villani, Rocco Russo, Carlo Federico Perno, Maria Elisabetta Di Cosimo</i>		<i>Elisabetta Muccioli</i>	
• Trattamenti psichiatrici	144		
<i>Stefano Vicari</i>			

PREFAZIONE

Bioetica per l'infanzia: le ragioni di una guida per il pediatra

La professione del pediatra, di famiglia, ospedaliero e universitario, è cresciuta giorno dopo giorno con un obiettivo ben preciso: il benessere del bambino affidatogli dai genitori.

Oggi, a distanza di oltre quarant'anni dall'istituzione del SSN e dalla nascita di un'entità assistenziale peculiare della realtà italiana, la Pediatria di Famiglia, ha assunto una veste culturale e sociale originale, irripetibile e irrinunciabile.

Si è affermata la professione del medico del bambino (di ogni bambino), scelto dalla famiglia e diventato di famiglia: un riferimento certo e affidabile che accompagna il bambino dalla nascita per tutto il suo percorso di crescita e sviluppo, fino all'età adulta.

Il pediatra di famiglia ha dovuto affrontare esperienze sempre più complesse, nate dalla gestione dei bambini con patologie croniche, spesso incurabili, ma anche da situazioni sociali sempre più problematiche, il male di vivere, il ritiro sociale, il suicidio, ma anche la difficoltà dell'adolescente ad accettare la propria identità sessuale. Tutto ciò ha reso il suo percorso professionale sempre più impervio.

Allo stesso tempo, anche il pediatra ospedaliero e quello universitario hanno dovuto modificare i propri modelli assistenziali, tenendo conto sia delle nuove esigenze di bambini e adolescenti ospedalizzati e delle loro famiglie (ad esempio, supporto psicologico, continuità didattica in ospedale, riduzione degli accessi e dei tempi di ricovero con stesura di percorsi condivisi di integrazione ospedale-territorio, ecc.), sia dei tanti problemi, delle nuove condizioni e patologie, dei nuovi obblighi burocratici a cui far fronte (ad esempio, esigenza di competenze sempre più specialistiche per l'assistenza ai prematuri, ai bambini con malattia rara, l'ormai diffusa e grave carenza del personale, gli obblighi sulla tutela della privacy e sul consenso informato, ecc.).

Il pediatra agisce, ha sempre agito, seguendo la sua cultura ma anche la sua sensibilità etica, seguendo un percorso originale elaborato in relazione alle esperienze vissute. Questo volume nasce dall'esigenza di colmare lacune formative sui temi bioetici nel quotidiano professionale del pediatra. Viviamo un mondo diviso dove il bambino è il futuro ma è anche un bene di consumo, dove la procreazione medicalmente assistita non solo dà l'opportunità di avere un figlio anche a genitori che non potrebbero averlo, ma consente di progettare un bimbo su misura secondo i propri desideri. La "rivoluzione



genomica” ci ha permesso di svelare innumerevoli aspetti dell’esistenza umana ma, nel contempo, ha creato grandi aspettative, si immagina un futuro senza malattie ma anche senza diversità. Queste opportunità determinano seri dilemmi morali, si rischia di negare al bambino il diritto a un futuro non determinato.

Figli unici, o piuttosto, molte volte, soli, che ricevono grandi attenzioni da genitori fragili che non sono in grado di gestire qualcosa che non va secondo le aspettative.

Le patologie rare, in particolare, spezzano famiglie, spingono i genitori a cercare soluzioni figlie di un “marketing” pseudo-scientifico.

Lo sviluppo delle terapie geniche, con interventi diretti su cellule o Dna dei pazienti per riparare geni mutati o mancanti, grazie anche alla diffusione delle tecnologie Crispr-Cas9 di *editing* genomico, hanno dato spazio a false illusioni. Il bambino malato diventa un campo di ricerca che pone non pochi interrogativi etici, a causa delle possibili applicazioni volte a modificare il corredo genomico di una persona non a scopo terapeutico, ma solo per selezionare alcune caratteristiche desiderate.

In questo contesto diventa cruciale affrontare il tema del consenso informato, chiarire chi ha titolo a prestare il consenso per una terapia sperimentale senza dimenticare che le scelte rivolte ai piccoli pazienti non sono esclusive del genitore, ma anche del bambino, che acquisisce nuovi doveri, ma anche nuovi diritti. La legge 219/2017 specifica che *“il minore ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione”*, quindi il consenso informato di un minore non solo deve essere garantito ai genitori e ai curanti, ma allo stesso bambino che deve essere posto nelle condizioni di comprenderlo, per poter esprimere pienamente le sue richieste.

È nostro dovere recuperare le responsabilità genitoriali e mettere al centro i diritti del minore, come avere chiaro in mente la linea di demarcazione tra la *care* e l’ostinazione irragionevole delle cure che spesso ha accompagnato il nostro essere medici.

L’individuazione dell’accanimento clinico risulta particolarmente complessa nel caso dei bambini piccoli, dei grandi prematuri con diagnosi spesso infuata. Questi bambini non sono in grado di comunicare compiutamente la percezione soggettiva del dolore e della sofferenza, la valutazione del “beneficio complessivo” delle cure diventa un dilemma etico di difficile soluzione: spetterà a noi medici più che ai genitori scegliere. Ma non è una scelta facile: l’accanimento clinico è dettato da un imperativo deontologico che ci spinge a

fare tutto il possibile per preservare la vita, senza considerare gli effetti negativi che ciò può avere sull'esistenza del bambino.

In questa Guida abbiamo provato a dare risposte a questi come ad altri quesiti, ribadendo i principi fondanti dell'etica biomedica: il principio del rispetto dell'autonomia, il principio di beneficenza e il principio di giustizia, cercando di declinarli nel nostro quotidiano.

I Presidenti SIPPS e FIMP

Giuseppe Di Mauro, Antonio D'Avino



INTRODUZIONE

Maria Elisabetta Di Cosimo, Antonino Gulino, Maria Carmen Verga

Il termine bioetica è formato da due parole: *bios* (vita) ed *etica* (consuetudine) e venne coniato nel 1970 dall'oncologo Van Reusselaer Potter nel saggio "Un ponte verso il futuro". In questo saggio Potter evidenziò la necessità di creare una nuova disciplina che interagisse con la biomedicina. Potter affermava che la bioetica aveva il compito di essere quella nuova disciplina che combinasse la conoscenza biologica con la conoscenza del sistema dei valori umani, rivedicasse il pericolo per la sopravvivenza del nostro ecosistema, intervenisse nella divisione tra due saperi, quello scientifico e quello umanistico, e che quindi operasse la distinzione tra fattori biologici e valori etici. Affermava l'occorrenza di una scienza, la bioetica, concepita come "scienza della sopravvivenza". Questa sopravvivenza era garantita dall'unione di questi due saperi, appunto quello scientifico e quello umanistico.

A partire dagli anni '90 la bioetica divenne un fenomeno culturale di importanza planetaria e venne definita "un'area di ricerca" che, avvalendosi di una metodologia interdisciplinare, adottasse come oggetto lo studio sistematico della condotta umana nell'area della scienza della vita e della cura della salute, alla luce dei valori e dei principi morali della società.

Le finalità di questa disciplina sono quindi legate alla ricerca di valori comuni che scienza, tecnologia, medicina e diritto devono rispettare.

L'affermarsi delle nuove biotecnologie, frutto dell'applicazione dell'ingegneria genetica alla vita umana, animale, vegetale, ha aperto nuove frontiere, ma ha sollevato questioni etiche di difficile soluzione, anche in ambito pediatrico. Le cure palliative, le cure intensive, le cure oncologiche, ma, soprattutto, le terapie geniche ci impongono riflessioni etiche culturalmente impegnative ma necessarie nella *care* dei nostri bambini meno fortunati.

Le potenzialità correlate alle possibilità diagnostiche e alle terapie più innovative, unitamente ai trattamenti di supporto, riabilitativi ed educativi, che possono modificare favorevolmente il decorso clinico, devono essere valutate in termini bioetici soprattutto sulla possibile qualità di vita.

Sempre di più si pone l'esigenza di fornire al pediatra strumenti che siano efficaci, semplificati e coerenti nella valutazione bioetica degli interventi.

1. INTRODUZIONE ALLA BIOETICA

DALL'ETICA ALLA BIOETICA

Milena Lo Giudice

L'Etica è quella parte della filosofia che studia i problemi e i valori connessi all'agire umano: "la distinzione fra bene e male è propria dell'etica". Etimologicamente deriva dal termine *èthos* (dal greco ἦθος) e si riferisce al complesso di consuetudini e norme che una persona o una collettività considerano come giuste e necessarie, e dunque accettano e propongono come modello da seguire nella vita pubblica e privata.

Nel linguaggio filosofico e delle scienze sociali, il costume, la norma di vita, la convinzione e il comportamento pratico dell'uomo e delle società umane, e gli istituti con cui si manifestano storicamente sono l'oggetto proprio dell'etica.

In un lunghissimo e continuo divenire abbiamo assistito a un'inarrestabile evoluzione, dall'etica aristotelica basata sull'uomo e il mondo delle idee platonico, all'etica cristiana pervasa da un *animus* escatologico, a Kant con il suo imperativo categorico che nella parte conclusiva della *Critica della ragion pratica* afferma: "Due cose riempiono l'animo di ammirazione e venerazione sempre nuova e crescente, quanto più spesso e più a lungo la riflessione si occupa di esse: il cielo stellato sopra di me, e la legge morale dentro di me". Fino alle idee di Nietzsche, con la teoria della morte di Dio e della nascita del super uomo.

Certamente non possiamo addentrarci in queste pagine in un'analisi approfondita dell'etica, va però ricordato che si sono sempre fra loro confrontate una parte normativa e una valoriale, e se le norme risentono degli specifici periodi storici, pertanto possono risultare mutabili, non è così per i valori che in quanto tali dovrebbero rimanere immutabili: la sacralità della vita, il rispetto della dignità dell'uomo, ecc.

Verso la fine del XX secolo si afferma l'esigenza che la riflessione etica offra suggerimenti utili per risolvere i nuovi problemi morali suscitati dalle grandi trasformazioni che gli sviluppi della ricerca scientifica e della tecnologia hanno prodotto nelle società occidentali. Per la prima volta si pongono alla condotta umana alcune drammatiche alternative morali riguardanti la cura delle malattie, i modi di nascere e di morire. All'interno del nuovo orientamento di etica pratica o applicata vanno così consolidandosi vari settori di analisi, come l'etica medica, dalla millenaria tradizione ippocratica, edificata sul rispetto del principio



bonum faciendum, malum vitandum, posto a fondamento della relazione medico-paziente. Tuttavia, pur occupandosi da sempre degli aspetti morali connessi all'esercizio della pratica medica, alla luce dei nuovi complessi scenari in cui il medico può essere chiamato a valutare implicazioni e conseguenze di scelte nell'ambito di delicati settori, come la sperimentazione sull'uomo, la gestione delle situazioni di fine vita, il consenso informato, l'etica medica si ridefinisce dando origine a una nuova disciplina: **la bioetica**.

Sempre nuove sfide si presentano alla riflessione etica, ultima della quale, in ordine di tempo, risulta essere la presenza di una coscienza morale nelle cosiddette intelligenze artificiali: siamo di fronte ad un dibattito del tutto nuovo e aperto anche se, come afferma il filosofo contemporaneo Remo Bodei, *"una macchina non può avere coscienza se non nel senso di riflessività, esercitando un controllo sulle operazioni effettuate. Potrà raggiungere una coscienza teorica, e già oggi esistono macchine che hanno algoritmi di comando e che imparano, attingendo a un archivio di informazioni (si addestrano come i cani), ma non potrà mai avere una coscienza morale"*

Bioetica: definizione

Per un approccio sistematico a una disciplina è essenziale il suo inquadramento epistemologico. Ogni disciplina, cioè, deve innanzitutto tentare di definire se stessa. Oggi, e non a torto, vi è un certo dogmatismo che in qualche modo incarna l'attuale pragmatismo della cultura contemporanea, che privilegia nettamente l'agire, o per meglio dire il fare, sull'essere e trova più consono iniziare direttamente a trattare di una materia senza perdersi in sottigliezze scolastiche circa i suoi esatti confini.

Storicamente la prima vera e propria definizione di bioetica è quella data da W. Reich, nella *Encyclopedia of Bioethics* del 1971: studio sistematico della condotta umana nell'area delle scienze della vita e della cura della salute, quando tale condotta viene esaminata alla luce dei valori e dei principi morali. In modo un po' contorto essa evidenzia quelli che un tempo si definivano "oggetto materiale" e "oggetto formale" della disciplina, cioè i due ambiti principali di interesse (le "scienze della vita" e della "cura della salute") e la specifica prospettiva di indagine, cioè lo studio della condotta relativa a essi sotto il profilo deontologico-valoriale. Con maggiore semplicità, potremmo dire che la bioetica è il settore dell'etica che studia i problemi inerenti alla vita psico-fisica e, in particolare, le implicanze etiche delle scienze biomediche. Tale nozione cerca di evidenziare l'autonomia della bioetica nei confronti dell'etica generale, di cui costituisce una delle specifiche applicazioni. Inoltre, il parlare di "implicanze etiche delle scienze biomediche"

che" apre una finestra su tutti gli apporti di natura etica, nel loro ambito, derivanti da altre discipline (sociologia, psicologia, economia, antropologia, ecc.).

Nel definire la bioetica vanno anche identificate le sue potenziali derive o erronee interpretazioni: la prima è quella che potremmo definire *moralistica*. In fondo è una vecchia tentazione dell'etica che si esprime sostanzialmente nel ridurre il discorso etico alla categoria di lecito/illecito identificando addirittura l'aggettivo "morale" quale sinonimo di moralmente retto e buono. Il moralismo bioetico si esprime in quel diffuso atteggiamento che all'emergere di ogni nuova situazione va alla ricerca di una formula normativa, di sapere se "si può fare" o meno, senza chiedersi innanzitutto se "è giusto farlo" e perché.

Una variante di tale atteggiamento è quello *legalista* in cui tale ricerca della norma di comportamento viene demandata alla legge prima ancora di porre un prioritario riferimento nella normatività interiore della propria coscienza.

Su un versante per certi versi opposto, si pone il *relativismo*. Com'è ovvio non si tratta di una prerogativa della riflessione bioetica, essendo un modo distorto di intendere l'etica a cui fa difetto la capacità di universalizzare, di cui una vera riflessione etica non può fare a meno. In bioetica questo assume particolare rilievo data la necessità di trovare punti comuni e di ampia condivisione in molti ambiti operativi (comitati etici, elaborazioni legislative, codici di deontologia professionale, ecc.). A tale attitudine hanno fortemente contribuito i mass-media, i talk-show, e altri strumenti di forte incidenza sociale che hanno quasi sacralizzato il "rispetto dell'idea altrui" non spingendosi oltre, verso quella ricchezza argomentativa dialettica che in passato si poneva non l'obiettivo di ascoltare tutte le opinioni, ma di ricostruire attraverso queste la sintesi del vero.

Ulteriore visione riduttiva è quella che con termini certamente abusati potremmo definire *integralista o fondamentalista* consistente nella difesa apologetica e preconstituita delle proprie posizioni (che è molto diverso dal sostenere, anche con tenacia, il proprio pensiero etico). In una disciplina, come s'è detto sopra, essenzialmente interdisciplinare e dialogica, tale attitudine nega la possibilità di apertura, di confronto, di revisione delle proprie posizioni non necessariamente per "abbandonarle" o "cambiare idea" ma, spesso, per ritrovarle a un livello superiore, arricchite dai contributi di una sana e serena dialettica. A tale riduzionismo è riconducibile una certa "bioetica d'assalto", dura, aspra, che nega gli spazi della riflessione, del confronto, dell'articolazione dialettica.

Se, quindi, la bioetica non è altro che l'etica applicata all'ambito delle scienze biomediche e dei problemi inerenti alla vita psicofisica, ne consegue che non è possibile studiare la bioetica senza avere preliminari nozioni di etica, richiamando alcuni concetti fondamentali, assolutamente indispensabili per il discer-



nimento valutativo nell'ambito della bioetica.

Nella sua più semplice formulazione l'agire morale consiste nel fare il bene ed evitare il male. La problematicità nasce sulla definizione del bene e del male e sulle motivazioni che dovrebbero indurre l'uomo a comportarsi in un modo anziché in un altro.

Solitamente i trattati di etica si dilungano, all'inizio, in una dettagliata analisi delle varie motivazioni che può avere l'agire umano identificando, peraltro, nel prevalere dell'una o dell'altra, anche specifici orientamenti etici. Così, ad esempio, si parla di etiche edoniste che pongono a loro fondamento la ricerca del piacere (non solo quello riduttivamente fisico ma anche quello spirituale); etiche utilitariste, che cercano di realizzare ciò che è maggiormente utile per sé e per gli altri; etiche libertarie, che si fondano sull'assoluto rispetto della libertà individuale e dei suoi confini con la libertà di tutti; etiche eudaimoniste che si fondano sulla ricerca della felicità non solo e non tanto in termini materiali quanto nella superiore accezione di una felicità interiore, per tutti, che per realizzarsi non esclude il sacrificio e la rinuncia individuale.

Tra le varie prospettive l'etica eudaimonista, fondata sulla ricerca della felicità interiore, che risale già all'impostazione aristotelica, è oggi quella prevalente, anche se vi sono poi notevoli differenze nel modo di intenderla. In linea di massima, tuttavia, possiamo dire che la felicità che l'eudaimonismo etico si propone di perseguire dipende dalla consapevole realizzazione del bene.

La bontà morale, pertanto, non dipende solo dall'aver attuato un bene (ad esempio la pace) ma dall'averlo fatto per un fine positivo (cioè, ad esempio, la volontà di concordia tra tutti gli uomini).

La struttura dell'agire morale, pertanto, può essere compresa come una serie di realtà concentriche.

Nello strato più interno vi sono i valori la cui globalità costituisce quel bene oggettivo di cui s'è detto, poi vi sono le norme etiche attraverso cui questi possono essere perseguiti e, infine, la coscienza nella quale si stratifica la bontà morale della persona.

1. Valori

Il punto di partenza per comprendere perché ci si debba comportare in un dato modo è l'identificazione dei "valori". La prima caratteristica è la loro oggettività-universalità. A titolo puramente esemplificativo e non certo esaustivo dell'universo valoriale possiamo ricordare i valori biologici (vita, salute, qualità della vita, ecc.); spirituali (bellezza, verità, conoscenza, ecc.); affettivi (affetto, amore, rispetto, ecc.); sociali (pace, ordine, giustizia, ecc.). Si tratta, cioè di "beni", quindi

di realtà positive, che godono peraltro di un universale riconoscimento, anche se non è questo a fondarli in quanto sussistenti di per sé. Questo non significa che siano recepiti sempre allo stesso modo. Le modalità con cui il valore viene recepito, infatti, variano in rapporto alla specifica sensibilità storica di un'epoca, alle diverse culture, al diverso orientamento degli individui o delle ideologie. L'universalità del valore, cioè, è "filtrata" dal contesto culturale che ne condiziona la comprensione. È importante, anche, l'ordinamento gerarchico, meglio noto come "gerarchia dei valori". I valori, infatti, essendo grandezze tra loro eterogenee, sono in qualche modo "gerarchizzabili"; cioè ve ne sono alcuni più importanti di altri. In fondo, nel dire "quando c'è la salute c'è tutto" si sta affermando implicitamente una gerarchia di valori dichiarando la salute valore prioritario rispetto ad altri.

2. La norma

Se i valori sono realtà positive da tutti auspiccate, bisogna far sì che essi vengano attuati. Se così non fosse saremmo assolutamente indifferenti nei confronti del bene o del male. Ma per far questo occorre fare o non fare determinate cose. La conclusione è che non può essere tutelato o promosso un valore se questo non si incarna concretamente in una norma. Come tutelare la vita?

Non uccidendo, prevenendo le cause di morte accidentale, facendo progredire la medicina, ecc.

Cioè attuando delle norme. La norma, pertanto, non va intesa in senso riduttivamente precettistico ma anche più ampiamente orientativo, cioè non solo: "fai questo/non fare quest'altro" ma anche "orienta la tua azione in modo tale che...".

3. La coscienza

È il terzo elemento dell'agire etico. Se le cose stessero sempre come le abbiamo sopra descritte non vi sarebbe alcun problema; chiara identificazione di un valore, chiara percezione della corrispondente norma e conseguente attuazione della stessa. Ma quasi mai la realtà è così lineare.

Bisogna vedere, ad esempio, quanto realmente il soggetto abbia chiara percezione dei suoi doveri o valutare se non vi sia (come il più delle volte avviene) una conflittualità di norme e quindi di corrispondenti doveri. Pertanto il binomio valore/norma non può dirsi completo se non si incarna nella concretezza della specifica situazione in cui il soggetto si trova. A valutarla e ad agire di conseguenza è la coscienza.



4. La responsabilità degli atti

Una premessa indispensabile per valutare l'eticità dei comportamenti è che questi siano attuati responsabilmente. Un malato di mente che uccida un altro uomo non può ritenersi "responsabile" di un omicidio. Un atto può ritenersi pienamente responsabile solo quando la coscienza di chi agisce sappia cosa sta facendo, voglia deliberatamente farlo e sia libera di farlo.

5. La moralità degli atti

La coscienza non è solo la "sede" della decisione etica ma anche la chiave della valutazione morale degli atti. In ultima analisi in cosa consiste il bene e il male? Quando ci comportiamo bene e quando male? Quando possiamo dire che un'azione sia "giusta" e quando no? Per comprendere bene questo fondamentale aspetto dell'etica bisogna fare una fondamentale distinzione tra atteggiamento e comportamento. L'atteggiamento è il più profondo modo di porsi del soggetto rispetto a una data realtà, è la modalità espressiva del suo sentire, è l'intima ragione che lo spinge ad agire in un certo modo. È in rapporto all'atteggiamento, pertanto, che un atto potrà dirsi buono o cattivo, perché la "bontà" o meno di un'azione non può essere solo oggettiva, ma va rapportata al significato che vi attribuisce il soggetto. Il dare dei soldi a un povero per mortificarlo davanti a un suo amico non è un atto di generosità (quindi "buono") ma un'offesa alla dignità umana (quindi "cattivo") anche se oggettivamente quell'uomo con quei soldi, per quel giorno, potrà mangiare.

6. Criteri di discernimento

Poiché non sempre la coscienza si trova a poter identificare e attuare con chiarezza una singola realtà normativo-valoriale occorre identificare alcuni criteri generali per districarsi tra le molteplicità di valori e norme che questa può percepire. Una loro buona comprensione costituisce già la chiave di soluzione di molti problemi di etica infermieristica, soprattutto di quelli che quotidianamente possono porsi al letto del malato:

】 *Bene maggiore.* Può sembrare ovvio, paradossale o scontato ma è opportuno ripeterlo, non fosse altro per chiarezza espositiva. La coscienza, nelle proprie scelte, deve sempre porsi come obiettivo la ricerca del maggior bene. Il problema sarà poi di capire quale sia tale maggior bene. Ed è qui che entrano in gioco i valori e la loro gerarchia in rapporto alla specificità della situazione.

- 】 *Male minore.* Purtroppo non sempre, tra le varie alternative che si offrono, è possibile individuare un “bene” da realizzare. Si tratta di situazioni in cui qualsiasi decisione si prenda (anche il non prenderne nessuna) costituisce un “male”. A questo punto è ovvio che si cercherà di limitare il male che inevitabilmente si deve compiere. Bisogna però chiarire che la liceità di scegliere il male minore è tale solo se ci si trova nell'impossibilità di scegliere un bene, cioè se realmente non si hanno alternative.

- 】 *Bene presunto.* A volte, per quanti sforzi faccia, la coscienza non solo non riesce a identificare un bene da realizzare, ma neanche un male minore rispetto a un altro.

- 】 *Duplici effetto.* Non sempre le nostre azioni hanno un unico effetto direttamente voluto. Infatti, spesso, all'effetto principale se ne associa uno secondario, inevitabile e non direttamente voluto. In ambito sanitario è un'evenienza che capita frequentemente, ad esempio, con particolari farmaci (antiblastici, immunosoppressori, ecc.) che comportino pesanti effetti collaterali o con interventi chirurgici che abbiano conseguenze particolarmente gravi.

- 】 *Cooperazione al male.* Rispetto alle situazioni finora esaminate i problemi della cooperazione al male sono assai più complessi e delicati. Parliamo di “cooperazione” al male quando un soggetto non compie in prima persona l'atto ritenuto eticamente illecito, ma partecipa a quello che sta compiendo un altro individuo.

Da quanto detto si evince come una retta coscienza non si limiti a essere la fedele esecutrice della norma morale esaurendo il suo compito, cioè, nel percepire il valore e nell'attuarlo nella conseguente normatività. Pur attenendosi all'oggettività del valore, infatti, deve confrontarsi dinamicamente con una pluralità di doveri, di situazioni esistenziali, di priorità. Detto in altri termini, deve valutare tutte le conseguenze e gli esiti che la sua azione comporta, tutti i valori e i doveri in gioco, nella trama delle loro reciprocità: deve cioè argomentare in modo teleologico (da *telos* = fine, conseguenza) e non semplicemente deontologico (da *deon* = dovere).

È ovvio che ogni impossibilità dispensi dall'esecuzione della norma. Non si può obbedire al dovere di salvare un uomo che sta annegando se non si sa nuotare. Come diceva un detto latino: *ad impossibilia nemo tenetur*.

Con la difficile parola greca *epicheia* (non facilmente traducibile in italiano) si intende la possibilità di non osservare la “lettera” della norma per una maggiore fedeltà al suo spirito o, ancor più, perché l'eseguirne la lettera tradirebbe il suo spirito o causerebbe danni maggiori.



Infine l'*obiezione di coscienza*. riguarda la legislazione civile, alla quale la coscienza può ritenere di non dover obbedire. Tale disobbedienza civile è stata ufficialmente consentita per l'aborto e il servizio militare ma potrebbe estendersi, in via non ufficiale a ogni altra legge.

Esistono dei principi di base o paradigmi interpretativi che forniscono una criteriologia generale per impostare e risolvere correttamente un problema bioetico. Questi sono:

A. Il paradigma principlista. Oggi è prevalente, soprattutto nel mondo anglosassone, una criteriologia bioetica basata su quattro principi fondamentali (e per questo spesso definita "principlismo") che dovrebbero fornire la chiave di interpretazione e risoluzione di tutti i problemi bioetici: principio di autonomia, di non maleficenza, di beneficenza, di giustizia.

Anche se continua a sollevare non pochi problemi, soprattutto nella riflessione etica di matrice mediterranea e mitteleuropea, essa merita di essere attentamente conosciuta e considerata dato il ruolo che riveste in seno alla riflessione bioetica mondiale.

▶ *Principio di autonomia (autonomy).* Si prefigge di tutelare la libertà decisionale della persona, la sua capacità di autodeterminarsi, di progettarsi un futuro di cui è pienamente consapevole. Gran parte di quello che chiamiamo "rispetto della persona" è, di fatto, rispetto della sua autonomia. La problematica di maggior interesse, in tale prospettiva è costituita dal consenso agli atti terapeutici. Di fatto ancor oggi sentiamo dire che il paziente o i suoi familiari non sono stati adeguatamente informati circa le decisioni terapeutiche che lo riguardano. Non solo, ma quando il consenso viene richiesto, esso diventa un atto squisitamente giuridico compiuto per evitare spiacevoli conseguenze medico-legali per il sanitario. Il rispetto delle scelte decisionali, il più delle volte è assolutamente assente. Anche il paziente, d'altra parte, abituato non meno del medico a secoli di paternalismo, ha difficoltà ad accettare una disciplina che lo renda più autonomo nelle sue scelte.

▶ *Principio di non maleficenza (no maleficence).* Tale principio, in fondo, non è che la riproposizione dell'antico brocardo latino *primum non nocere*. Ci si chiede che senso abbia proporre il "non fare il male" un principio distinto dal "fare il bene" di cui dovrebbe costituire il primo gradino. Vi sono due motivi per farne un principio a sé: il primo è di tipo minimalista e trova la sua ragion d'essere nella impossibilità oggettiva, di poter sempre e comunque fare il

bene. Il dovere dell'azione, allora, dovrà avere come punto di riferimento il non operare il male. In senso massimale, d'altra parte, il criterio di "non maleficità" è assai più obbligante rispetto a quello di "beneficenza". Molte azioni benefiche, infatti, costituiscono atti a cui non si può essere "obbligati" in senso stretto. Viceversa per ciò che riguarda il principio di innocuità questo esige sempre e comunque di essere integralmente rispettato. Non solo, ma in alcuni problemi etici il principio di non-maleficenza dovrebbe costituire il riferimento bioetico "forte" su cui argomentare la proibizione dell'intervento.

- ▶ *Principio di beneficenza (beneficence)*. Strettamente correlato al precedente lo include e lo supera ponendosi in modo propositivo rispetto a esso. A voler essere ancora più analitici tale principio andrebbe articolato in quattro espressioni: prevenire il male, rimuoverlo, promuovere il bene, operare un bilancio tra costi e benefici. A rigor di termini i primi tre aspetti costituirebbero il principio di beneficenza in senso stretto, l'ultimo il principio di "utilità". Nel bilancio costi-benefici chiaramente andranno intesi non solo i costi economici ma anche "umani". Si tratta di una dinamica decisionale che dovrebbe divenire familiare in ambito bioetico anche se a prima vista può apparire arido, drastico o poco filantropico rinunciare a un atto di beneficenza solo perché comporta costi elevati.
- ▶ *Principio di giustizia*. Nella sua più elementare accezione la giustizia consiste nel dare a ciascuno "ciò che gli è dovuto". Ma cosa è dovuto all'uomo? E all'uomo malato o da non far ammalare in particolare? L'ambito della doverosità, in tal senso, segue quattro direzioni che potremmo individuare come cerchi concentrici intorno all'uomo. Il primo di questi è relativo alla generica dignità di persona inerente ogni essere umano che è alla base dei diritti umani fondamentali e che lo stato di malattia certamente non elimina. La seconda riguarda la condizione della persona in quanto malata, quindi il suo stato di generica *infirmetas*, che la pone in una dimensione di differenza rispetto al mondo dei sani. Viene quindi la condizione dell'infermo in quanto malato di quella specifica malattia che comporta, evidentemente, diverse implicazioni esistenziali. Infine tutte le contingenze esistenziali di quello specifico malato, quindi le implicanze individuali, familiari, religiose, sociali che la sua malattia comporta.



B. Il paradigma contrattualista. Molte delle argomentazioni esaminate al paragrafo precedente sono frutto di una logica essenzialmente “contrattualista” che rischia (al di là dell’espressione in questo o quel principio) di permeare tutta l’attuale riflessione bioetica.

In effetti essa ha una forte “presa” razionale e argomentativa sull’uomo contemporaneo, in cui la logica è quella del “rispetto delle idee altrui”, punto certamente ineccepibile e di assoluta condivisibilità ma che nell’idea contrattualista si traduce in una semplice espressione del proprio pensiero con una profonda sfiducia nei riguardi di un vero oggettivo, se non identificabile nella sua pienezza. Non solo, ma l’ottica contrattualista fa sì che l’universo valoriale del paziente, la sua soggettività decisionale, acquisti carattere di absolutezza per il medico (con il solo limite del rifiuto individuale, quindi nel rispetto di un’altra soggettività, cioè la propria).

Una sfumatura di tale paradigma è l’orientamento utilitarista derivato dall’utilitarismo filosofico inglese (di Stuart Mill, in modo particolare). Secondo tale prospettiva la contrattualità tra medico e paziente e, più in generale, tra scienza e bene dell’umanità, si fonda sull’utilità che una data ricerca o prassi biomedica riesce ad avere.

C. Il paradigma personalista. A tale visione dell’assistenza come semplice “contratto” tra operatore sanitario e paziente si oppone la visione personalista in cui il bene del paziente, in un più ampia comprensione del problema, coincide col bene globale della sua persona, non escludendo i suoi bisogni e ogni altra espressione valoriale della sua soggettività. Si tratta di una visione che pone al centro della sua riflessione e quindi, al tempo stesso, come centralità valoriale della prassi biomedica, la persona. Il merito principale del personalismo è quello di essere stato un po’ la matrice di ogni altro orientamento personalista (e, come tale, anche il suo attuale punto di riferimento) e, al tempo stesso, di aver riportato tutta la riflessione bioetica sull’universo della oggettività valoriale di cui nessuna valutazione morale può fare a meno. Di fronte al relativismo soggettivista del mondo contemporaneo questo costituisce un riferimento forte all’oggettività dei valori sulla quale poi si radica e con la quale si confronta la soggettività della coscienza. Un’altra importante componente è costituita dall’attenzione che pone sulla relazionalità che si pone in modo particolare tra operatore sanitario e paziente. Alla base di tale relazionalità c’è il concetto di virtù, per cui la fondazione morale del bene consiste nel pieno esercizio delle virtù morali. E secondo la definizione classica, trattandosi di “abiti” non necessitano di concreti principi

da applicare, di norme o procedure, in quanto si tratta di esercitare al meglio le virtù stesse che, come loro oggetto specifico, hanno la realizzazione del bene proprio e altrui.

Deontologia professionale

Sul dizionario Treccani si legge: deontologia - sostantivo composto dal greco (τό) δέον -οντος «il dovere» e *-logia*]. Si tratta di un termine filosofico coniato, nella forma inglese *deontology*, da J. Bentham (1748-1832) per designare la sua dottrina utilitaristica dei doveri, passato poi a indicare lo studio (empirico) di determinati doveri in rapporto a particolari situazioni sociali. In particolare, per deontologia medica, va inteso l'insieme delle norme riguardanti i diritti e, soprattutto, i doveri e le responsabilità del medico nei suoi rapporti con i pazienti e con i colleghi.

Il 18 maggio 2014 è stato pubblicato il nuovo Codice di Deontologia Medica approvato dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO); per noi pediatri è particolarmente importante il seguente articolo:

Art. 29 Assistenza

Il medico deve contribuire a proteggere il minore, l'anziano e il disabile, in particolare quando ritenga che l'ambiente, familiare o extrafamiliare, nel quale vivono, non sia sufficientemente sollecito alla cura della loro salute, ovvero sia sede di maltrattamenti, violenze o abusi sessuali, fatti salvi gli obblighi di referto o di denuncia all'autorità giudiziaria nei casi specificatamente previsti dalla legge.

Il medico deve adoperarsi, in qualsiasi circostanza, perché il minore possa fruire di quanto necessario a un armonico sviluppo psico-fisico e affinché allo stesso, all'anziano e al disabile siano garantite qualità e dignità di vita, ponendo particolare attenzione alla tutela dei diritti degli assistiti non autosufficienti sul piano psichico e sociale, qualora vi sia incapacità manifesta di intendere e di volere, ancorché non legalmente dichiarata.

Il medico, in caso di opposizione dei legali rappresentanti alla necessaria cura dei minori e degli incapaci, deve ricorrere alla competente autorità giudiziaria.



PRINCIPI E VIRTÙ NELLA BIOETICA PER IL BAMBINO

Milena Lo Giudice

Quando si parla di bambini, il mondo della bioetica ci mette di fronte a una riformulazione del tutto specifica per la pediatria. Nel corso dei secoli abbiamo assistito a una continua crescita della considerazione dell'infanzia, che ha via via preso consistenza avviandosi in un percorso di sempre maggiore crescita. Ma il valore "persona-bambino", aldilà dei traguardi in atto raggiunti, stenta ancora a essere definito e percepito nella sua intrinseca essenza. Secondo la teoria utilitaristica del filosofo H. Tristram Engelhardt (1941-2018) i bambini andrebbero inclusi nella categoria dei non senzienti e quindi incapaci di stabilire un contratto tra estranei morali, termine con cui il filosofo definiva gli adulti consapevoli, unica possibilità, secondo il suo pensiero, per potere stabilire un percorso etico condiviso che ne potesse garantire i diritti come persone. Solo il possedere un ruolo sociale particolare con dei genitori o qualunque altra persona adulta e senziente che possa nutrire interesse per la sua vita e la sua crescita, potrà conferire al bambino "valore". Tutto ciò risuona poco accettabile per la nostra sensibilità di pediatri operanti per *mission* per il benessere di ogni bambino; in quest'ottica, identifichiamo nel principio di responsabilità di Hans Jonas (1903-1993) una possibile e auspicabile via da percorrere: *l'inconfutabile appello del neonato rende responsabili della sua crescita, del suo sviluppo, del suo futuro.*

Secondo il principio di responsabilità, quindi, tutti coloro che si occupano, a vario titolo, di bambini sono chiamati ad assumere un ruolo di *child advocacy* e dare voce a chi non può esprimere i propri bisogni e i propri desideri, lavorando e sforzandosi di perseguire il *best interest* dei piccoli, operando in sua vece scelte di salute che possano realizzare il migliore interesse possibile per il bambino stesso. A tal fine penso possa essere opportuno declinare i principi fondanti della bioetica alla luce delle peculiarità del mondo dell'infanzia:

- ▶ *Non maleficità*: il brocardo latino *primum non nocere* traduce perfettamente il primo principio della bioetica che proibisce sempre e comunque di operare scelte che possano in alcun modo nuocere al paziente. A differenza dell'adulto, tra l'altro, il bambino non è sempre capace di verbalizzare il suo bisogno di salute specifico e, normalmente, il pediatra si affida ai genitori o ad altre figure tutoriali per raccogliere anamnesi sintomi e specifiche necessità. È opportuno sottolineare che in pediatria la relazione medico-paziente

è mediata dai genitori o dal cosiddetto *caregiver*, ma il bisogno di salute cui dobbiamo rispondere è quello del bambino, e non sempre le richieste che ci vengono presentate sono volte a soddisfare una reale esigenza del bambino. È il caso banale del neonato che piange e non dorme la notte e non fa dormire i genitori: la richiesta di somministrare un farmaco ipnoinduttore potrebbe fare dormire bambino e genitori ma, allo stesso tempo, potrebbe danneggiare le strutture encefaliche ancora immature del bambino. È importante sottolineare inoltre che il bambino è un soggetto in evoluzione dal punto di vista fisico e psichico e qualunque *noxa* iatrogena potrebbe avere ripercussioni anche gravi a distanza in età adulta. Il non danneggiare il bambino dovrà essere quindi impegno costante, continuo e attento dell'operare quotidiano.

- » **Beneficità:** ogni atto, ogni scelta terapeutica dovrà essere messa in atto per perseguire il bene del piccolo paziente; il senso comune vorrebbe che ad essa corrisponda necessariamente il bene o, meglio ancora, i desiderata dei genitori, ma non sempre è così e non sempre le situazioni sono chiare e facilmente decodificabili. Gli esempi potrebbero essere molteplici e in svariati campi, da quelli più gravi come il non sottoporre il bambino a un intervento salvavita (il caso di genitori che rifiutano l'intervento per ano imperforato per un bambino affetto da cromosomopatia lasciandolo praticamente morire), a quanti rifiutano le vaccinazioni per motivi ideologici, alla mamma che rifiuta di allattare al seno il bambino per questioni di scomodità e così via. Per riuscire quindi a raggiungere il bene dei bambini sarà necessario aiutare i genitori a compiere scelte adeguate informandoli con interventi di counselling attento e ben condotto, consapevoli che il pediatra ha una maggiore responsabilità rispetto al medico dell'adulto nel condurre a operare decisioni idonee, in quanto i particolari interventi di salute riguardano un piccolo essere che in ogni caso andrà incontro a scelte che dovrà comunque "subire".
- » **Autonomia:** fra gli altri principi, quello dell'autonomia è quello che si presenta immediatamente diverso e più problematico per il pediatra: come può infatti operare scelte autonome un bambino che quanto più è piccolo tanto più è incapace di avere coscienza del mondo circostante? Premesso che quando si parla di bambini ci si riferisce a una categoria molto variabile, che va dal grande prematuro all'adolescente e il cui grado di maturazione varia grandemente, l'autonomia delle scelte è di competenza dei genitori, che dovranno agire con la massima consapevolezza e nell'interesse del piccolo; a tal fine sarà compito del pediatra fornire tutti gli strumenti conoscitivi possibili conferendo loro il necessario *empowerment*, cioè la capacità di scegliere in autonomia



le migliori soluzioni possibili per il benessere del bambino. Dal punto di vista legale poi, al minore è riconosciuta la capacità di assenso ma non di consenso: in ogni caso gli orientamenti culturali in ambito nazionale ed europeo sempre di più sono volti al coinvolgimento del bambino in tutte le scelte di salute che lo riguardano.

» *Giustizia*: la peculiarità pediatrica del principio di giustizia è particolarmente evidente quando si analizza l'equità della distribuzione delle risorse sanitarie nel Nord e nel Sud del mondo: l'aspettativa di vita di un bambino è radicalmente differente se nasce in una città Nordeuropea o, ad esempio, in uno slum di alcune regioni dell'India dove non esiste o quasi neanche un'anagrafe cittadina. La stessa mortalità infantile nel mondo costituisce un indicatore affidabile della grande disuguaglianza. In ogni caso nella distribuzione di risorse, che diventano purtroppo sempre più limitate, sarà necessario definire misure sanitarie che tengano conto di priorità ineludibili per l'infanzia; per un bambino specifiche scelte possono essere determinati per la qualità della vita futura molto più che per un adulto. Nel 2021 sono morti nel mondo 5 milioni di bambini prima di compiere cinque anni: circa la metà di queste morti (2,7 milioni) avviene fra 1 e 59 mesi e il rimanente 2,3 milioni avviene nel primo mese di vita; quello che ci colpisce di più è che il tasso di mortalità nel primo mese di vita è di 74 casi per mille bambini nell'Africa subsahariana contro il 4 per mille fra i bambini nati in Europa. La maggior parte di loro muore per cause facilmente prevenibili, quali complicazioni neonatali (37%), polmonite (19%), diarrea (17%), malaria (8%), morbillo (4%).

Bioetica delle virtù

Se l'obiettivo specifico della bioetica è quello di identificare valori e norme che guidino l'agire umano e l'intervento della scienza e della tecnologia sulla vita stessa e sulla biosfera, il fondarsi esclusivamente sui principi sin qui enunciati potrebbe non essere sufficiente. Più opportunamente ci si potrebbe rivolgere a un'etica fondata sulle virtù intese come la disposizione d'animo volta naturalmente al bene che prende in considerazione la persona nella sua interezza con la sua singolarità, le sue caratteristiche e le sue capacità. L'adesione alla tradizione dell'etica delle virtù, da Aristotele a Tommaso d'Aquino, fornisce la possibilità di avere un approccio morale alle problematiche bioetiche. A tal proposito sembrano particolarmente interessanti e calzanti per la pratica pediatrica quotidiana le teorie di Edmund D. Pellegrino e David C. Thomasma, due autori statunitensi che, attingendo alla tradizione della filosofia morale, applicano appunto le virtù alla buona pratica clinica,

presentandole come una sorta di sentiero da percorrere in tutti i momenti della professione medica. Le virtù prese in considerazione sono le seguenti, preferibilmente lasciate nella loro versione inglese originale perché difficilmente traducibili in italiano con un solo vocabolo:

- 】 *Phronesis*: di derivazione aristotelica si potrebbe tradurre come “uso saggio delle conoscenze”. Per il medico la conoscenza e l’aggiornamento continuo sono eticamente cogenti e un medico, un pediatra, che non studia agisce in maniera moralmente inaccettabile. Ma il sapere in quanto tale, la medicina basata sulle prove d’efficacia sacrosanta e preziosa, non è sufficiente da sola per rispondere ai differenti bisogni di salute di ogni singolo bambino; sarà invece necessario sapere fare un uso saggio delle conoscenze applicandole volta per volta, ritagliandole su misura per ogni specifico problema: l’applicare pedissequamente una linea guida *evidence based*, pur dando sicurezza al medico, potrebbe comportare, per quel piccolo paziente, un costo in termini di sofferenza fisica o psichica troppo alto da sostenere.
- 】 *Fidelity to trust*: è il rapporto di fiducia, punto di forza specifico del pediatra e del pediatra di famiglia in particolare. Chiaramente dovrà essere reciproco e dovrà instaurarsi fra il medico, il bambino e la sua famiglia; certamente sono i genitori a richiedere un intervento al pediatra in cui hanno fiducia e sarà necessario avere il loro riconoscimento del proprio ben operare medico, ma bisognerà ottenere anche la fiducia del bambino, che trova così nel pediatra non la figura autoritaria dispensatrice di “punture”, ma un adulto pronto e sollecito nel risolvere i suoi problemi di salute.
- 】 *Justice*: echeggia e ripropone il principio sull’equa distribuzione delle risorse dove per risorsa va intesa anche il medico stesso e il tempo e la cura che dedica a ogni singolo paziente, nel rispetto delle specifiche esigenze e rifuggendo da sperequazioni e favoritismi.
- 】 *Fortitudo*: la forza d’animo, il coraggio morale di affrontare situazioni complesse che possano richiedere prese di posizione scomode, probabilmente in questo particolare momento storico, in cui la medicina cosiddetta difensiva si diffonde sempre di più, sarà necessaria una buona dose di *fortitudo* per operare esclusivamente in vista del bene del bambino e non nell’ottica di un paventato timore del giudizio del magistrato.
- 】 *Temperance*: è l’equilibrio che deve accompagnarci nel lavoro di ogni giorno, nella consapevolezza dei limiti che la medicina presenta di per sé e dei nostri



limiti individuali, tentando di essere in grado di riconoscere quando è il momento di interrompere una terapia ormai inefficace per non cadere nell'accanimento terapeutico, e quando non si è in grado da soli di affrontare uno specifico problema e chiedere le opportune consulenze. La temperanza è l'opposto dell'arroganza che non dovrebbe mai caratterizzare la figura del medico e tanto più del pediatra, che ha bisogno di grande umiltà e di sapersi fare piccolo con i propri pazienti e guardare il mondo alla stessa altezza del loro sguardo.

- 】 *Integrity*: i comportamenti assolutamente integri sono da ritenersi imprescindibili, qualunque scelta dovrà tendere innanzi tutto a non danneggiare il paziente e a perseguire per quanto possibile il suo bene. L'essere poco perseveranti nel sostenere l'allattamento al seno, influenzati dalle sollecitazioni delle case produttrici di alimenti per l'infanzia, è ad esempio una mancanza di *integrity*, talvolta purtroppo subdolamente presente.
- 】 *Compassion*: non va tradotta con il termine compassione che echeggia tanto commiserazione, ma non il termine latino *cum-patior*, la capacità di soffrire insieme, di mettersi cioè in empatia con il paziente e per il pediatra sarà necessario comprendere le ansie e le paure dei genitori ma anche e soprattutto quelle bambino, dei fantasmi che la sua mente è capace di creare.

È possibile concludere questo capitolo con la seguente frase di Albert Schweitzer (1875-1965).

Compatire significa soffrire... per il medico è una necessità interiore condividere l'esperienza di vita degli altri esseri viventi ed averne compassione... ma chi anche solo per una volta ha fatto esperienza del dolore non può più godere la felicità come vorrebbe...bisogna però prendere coscienza che, partecipando alla sofferenza si ha contemporaneamente la capacità di condividere la gioia degli altri...

Bibliografia essenziale

- https://www.datocms-assets.com/30196/1673340154-un-igme-child-mortality-report-2022_final-online-version_9jan.pdf
- Leone S. Bioetica e persona Citadella Ed., Assisi 2020
- Lo Giudice M, Leone S; Bioetica in pediatria. Tecniche Nuove ed., 2012
- Pellegrino e.D., Thomasma D.C. The virtues in medical practice. Oxford University Press, 1993

"THE BEST INTERESTS OF THE CHILD" E LA SPECIFICITÀ DELLA PEDIATRIA

Stefano Semplici

L'abbandono del paradigma paternalistico e l'affermazione del principio di autonomia hanno caratterizzato lo sviluppo dell'etica medica nel ventesimo secolo: spetta al paziente l'ultima parola sui trattamenti che riguardano il suo corpo e la sua salute. A condizione, naturalmente, che si tratti di persona capace di agire, nel significato giuridico di questa espressione. È solo in questo caso, per citare l'esempio nel quale questo riconoscimento è portato alle sue estreme conseguenze, che un paziente ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte, *"qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia"* e il medico è tenuto a rispettare la sua volontà, risultando *"esente da responsabilità civile o penale"* (articolo 1, comma 5 della legge 22 dicembre 2017, n. 219).

Non tutte le persone che hanno raggiunto la maggiore età hanno o conservano la piena capacità di agire, ma tutti i minori (fermo restando quanto previsto per i casi di emancipazione, comunque possibile solo dopo i 16 anni) ne sono considerati ancora privi. Proprio il consenso (o dissenso) informato, colonna portante dell'etica medica, diventa così allo stesso tempo una lente d'ingrandimento della specificità del ruolo del pediatra. I genitori sono chiamati a dare o rifiutare il loro assenso al trattamento sanitario dei figli (in loro assenza toccherà al tutore), ma questo "consenso" non ha lo stesso valore di quello espresso (o negato) da una persona adulta per un trattamento che la riguarda direttamente. Il criterio risolutivo di eventuali conflitti (a partire da quelli possibili fra gli stessi genitori) è quello indicato nell'articolo 3 della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza del 1989: *i best interests of the child* (al plurale nel testo), con l'obiettivo di assicurarne il benessere e valutando a partire da questa "considerazione preminente" i diritti e i doveri di tutti i soggetti coinvolti. Con l'ulteriore difficoltà che la capacità di agire, che il diritto non può che riconoscere fissando una precisa soglia, corrisponde nella realtà a un processo graduale e diverso per ogni singolo individuo. L'autonomia si rispetta, almeno a partire da una certa età, anche valorizzando questa gradualità. Il Comitato Nazionale per la Bioetica parlava già nel 1994 di un "triangolo comunicativo" i cui protagonisti sono il pediatra, il minore e i genitori.

Riconoscere il primato del migliore interesse del bambino e dell'adolescente significa ritagliare per la pediatria lo spazio di una specifica riflessione in tutti gli ambiti nei quali affondano le radici della bioetica, senza per questo giustifica-



re una regressione verso atteggiamenti paternalistici. Ciò vale per il coinvolgimento dei minori nella ricerca scientifica, sottoposto a criteri particolarmente stringenti e protettivi. Ciò vale per la definizione della relazione terapeutica in età pediatrica, appunto perché, come sottolineato e come aveva già puntualizzato Adriano Bompiani in uno scritto del 1989, *“sul piano del diritto il consenso informato dei genitori non equivale del tutto al consenso informato del paziente”*. Mi soffermo brevemente su tre ricadute di questa specificità, che riguardano rispettivamente la responsabilità del medico, il valore da riconoscere alla volontà del minore (escludendo, ovviamente, i bambini più piccoli), nel caso in cui essa risulti disallineata rispetto a quella dei genitori, e la molteplicità degli elementi da considerare all'interno della relazione comunicativa.

L'articolo 3 della legge n. 219 del 2017 sottolinea nel comma 1 la necessità di valorizzare le capacità di comprensione e decisione del minore, che deve essere messo nelle condizioni di esprimere la sua volontà ricevendo informazioni in modo consono alle sue capacità. Saranno comunque i genitori o il tutore ad esprimere o rifiutare il consenso al trattamento, *“avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità”* (comma 2). L'esplicitazione di questo scopo, tuttavia, è la premessa del comma 5: quando il rappresentante legale del minore dovesse rifiutare le cure che il medico ritiene invece necessarie e appropriate, la decisione sarà rimessa al giudice. *“Il medico – recita l'articolo 37 del Codice deontologico del 2014 – segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili”*. Il dovere del pediatra è diverso da quello del medico che si trova di fronte al rifiuto di qualsiasi trattamento da parte di una persona giuridicamente capace.

L'esperienza dell'estensione della campagna vaccinale contro il COVID-19 prima agli adolescenti e poi anche ai bambini sotto i 12 anni è stata l'occasione per evidenziare la necessità di un approccio attento alle diverse combinazioni che si possono realizzare in una relazione che può diventare a tre voci, anche in considerazione delle caratteristiche della situazione sulla quale si innesta la responsabilità della decisione. Il Comitato Nazionale per la Bioetica, nel suo parere del 29 luglio 2021 sulla vaccinazione degli adolescenti, ha optato per un ampio riconoscimento del primato della loro volontà. Il riferimento all'argomento dei best interests è esplicito nel caso di contrasto fra la volontà del grande minore di vaccinarsi e quella contraria dei genitori: la prima deve prevalere, in quanto

coincide, secondo le indicazioni della comunità scientifica, *“con il migliore interesse della sua salute psico-fisica”*, oltre che della salute pubblica. L'indicazione di accogliere la volontà dell'adolescente anche quando dovesse rifiutare la vaccinazione a fronte del consenso dei genitori non rappresenta una contraddizione: il Comitato segnala la difficoltà di costringere alla vaccinazione in assenza di una legge e raccomanda comunque che l'adolescente sia informato che la vaccinazione *“è nell'interesse della sua salute”*. Si ricorda, soprattutto, che il ricorso al giudice è sempre possibile (per quanto ogni sforzo debba essere fatto per evitarlo) in presenza di patologie per le quali la vaccinazione venga considerata dal medico *“clinicamente rilevante”*. E questa possibilità ritorna nel parere sulla vaccinazione dei più piccoli, che *“tutela la salute individuale, e quindi l'interesse del minore”* (e, in aggiunta, la salute della comunità). Il Comitato sottolinea l'importanza di ascoltare comunque il bambino, nei limiti della sua capacità di discernimento, e riconosce che *“la volontà e la decisione dei genitori, se concordi, saranno sempre prevalenti”*. Tuttavia, nel caso in cui il medico, in scienza e coscienza, ritenga che vi sia *“una particolare urgenza vaccinale;”* *“vi potrebbe essere un contenzioso rimesso alla decisione del giudice tutelare”*.

Si sottolinea così, ancora una volta, la centralità del criterio del migliore interesse del minore. Allo stesso tempo – ed è questo il terzo e ultimo aspetto da sottolineare – si riconosce che questa è una via più lunga e potenzialmente complessa rispetto alla semplice richiesta di un *“consenso informato”* che abbia la stessa forza dirimente di quello dato o negato dagli adulti che decidono per se stessi. La scelta è rimessa alla riflessione competente del medico e alla comprensione e discussione delle ragioni da lui esposte da parte dei genitori. Ai pediatri, in questa fase, spetta *“una profonda opera di informazione e persuasione”*. Opera che non è importante solo quando l'appropriatezza ha le caratteristiche della necessità e urgenza di un trattamento salvavita. Il criterio del migliore interesse si applica anche nel tempo per così dire *“normale”* della relazione: il pediatra deve sempre cercare di coniugare le indicazioni della buona pratica medica, che rimane il riferimento imprescindibile, con l'attenta considerazione della sensibilità dei genitori e la valutazione del contesto nel quale quelle indicazioni si inseriscono, quando si tratta di correggere abitudini alimentari o suggerire stili di vita non meno di quando occorre scegliere percorsi diagnostici o terapeutici.

Un rapporto di fiducia fra le famiglie e i medici è parte integrante del migliore interesse del minore, così come la serenità del contesto familiare, al quale corrispondono quelli che si potrebbero definire i suoi interessi relazionali. I genitori, ai quali sono di norma affidate le responsabilità e dunque le decisioni che



riguardano i loro figli, potrebbero considerare indebitamente intrusiva l'azione del pediatra e delle istituzioni (la resistenza alle vaccinazioni, anche prima della pandemia del COVID-19, è un esempio paradigmatico) e occorre fare ogni sforzo per evitare questi conflitti. Ugualmente importante è la capacità di anticipare e discutere le ricadute di un trattamento su aspetti di non immediata rilevanza clinica e tuttavia essenziali nella vita di un bambino e di un adolescente: l'organizzazione della vita familiare, la scuola, l'attività sportiva e ricreativa. La definizione di salute che si trova nella Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata spesso criticata come pretesa irrealistica e di eccessiva ampiezza. Puntare a realizzare il migliore interesse dei bambini e degli adolescenti, tuttavia, significa precisamente non accontentarsi dell'assenza di malattia (che quando si presenta nei più piccoli nelle sue forme più crudeli appare come la punta acuminata dello scandalo del male nel mondo) e cercare di avvicinare il più possibile uno stato di "completo benessere fisico, mentale e sociale". Il pediatra è chiamato a prendersi cura di tutte queste dimensioni.

Bibliografia essenziale

- Bompiani, Riflessioni conclusive, in: Burgio GR, S. Nordio S (a cura di). Bioetica per il bambino, Edizioni Mediche Italiane, Pavia 1989
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Bioetica con l'infanzia, 22 gennaio 1994
- Id., Vaccini anti-COVID-19 e adolescenti, 29 luglio 2021
- Id., Vaccinazione anti-COVID-19 per i bambini di 5/11 anni: riflessioni bioetiche
- ONU. Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza, 20 novembre 1989
- Semplici S. e Comitato per la Bioetica della Società Italiana di Pediatria (a cura di). Pediatria e bioetica, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2019

BIOETICA DELLA CURA NELLA RELAZIONE MATERNO-INFANTILE

Margherita Daverio

Negli ultimi decenni nell'ambito della filosofia morale è andato emergendo in modo sempre più diffuso l'approccio della cosiddetta "etica della cura" (in inglese *ethics of care* o *caring ethics*). Inizialmente considerata una forma "pratica" di etica, legata all'atto materiale del "prendersi cura", tale approccio si è sin da subito sviluppato anche sul piano teorico e concettuale secondo diverse impostazioni (si parla infatti di "etiche" della cura) che mettono in evidenza aspetti differenti. Il filo rosso delle diverse teorie al riguardo è la rilevanza morale della presa in carico della vulnerabilità, sia sul piano pratico dell'assistenza prestata a chi è più fragile, nei diversi contesti (familiare, sanitario, ma anche, e più in generale, nel contesto sociale), sia sul piano teorico, dove la stessa vulnerabilità è riconosciuta come cifra caratteristica dell'essere umano, strettamente legata alla dimensione dell'interdipendenza reciproca che contraddistingue gli esseri umani. Nel concreto "prendersi cura" (*to care*) significa preoccuparsi di qualcuno, unire all'assistenza materiale l'interessamento per la sua condizione di fragilità, con attenzione e partecipazione, assumendo un atteggiamento di sollecitudine, rispondendo ad un dovere etico nei confronti di chi è bisognoso indipendentemente da quanto si ottiene in cambio, in un atteggiamento di fiducia; ciò anche oltre il significato più ristretto di curare nel senso di "guarire" (*to cure*).

In ambito bioetico, ovvero nel campo della riflessione critica sullo sviluppo della scienza e della tecnologia in biomedicina, si è poi sviluppata una vera e propria "bioetica della cura", la quale prende le mosse dalle linee fondamentali dell'etica della cura e della quale evidenziamo in particolare per tre aspetti, intrecciati tra loro:

1. la consapevolezza dell'interdipendenza che segna la condizione umana;
2. la promozione della solidarietà e della presa in carico della vulnerabilità e
3. l'"umanizzazione" del rapporto medico/paziente.

1. La cura presuppone il riconoscimento dell'altro come avente valore, in una condizione di relazione reciproca, e anche in condizione di asimmetria; in ambito medico, il malato si trova in una condizione di fragilità a causa della patologia da cui è affetto, non possiede le stesse competenze del medico; necessita dell'assistenza



del medico, e, più nel profondo, gli occorre una presa in carico integrale dei propri bisogni, fisici ma anche di quelli psicologici e relazionali, collegati alla malattia.

2. La bioetica della cura considera i problemi a partire dalle relazioni tra chi è in situazione di particolare vulnerabilità e chi può rispondere a tale situazione – in particolare il medico e l'operatore sanitario –, alleviandola con le proprie competenze e in termini di solidarietà, ovvero di responsabilità per l'altro, sia in termini individuali che in termini collettivi (sanitari, ma anche sociali in generale).

3. La bioetica della cura promuove un'umanizzazione del rapporto tra medico e paziente, focalizzando l'attenzione non soltanto sui principi generali (come tali più astratti) ma anche, e soprattutto, sui bisogni di chi soffre, ovvero sul concreto rapporto terapeutico.

Nella relazione materno-infantile, la bioetica della cura tiene in conto di questi aspetti unitamente alle specificità correlate alla madre, al bambino e al rapporto che li lega. Il rapporto di cura in questo ambito si concretizza dunque in forma ulteriormente relazionale, in quanto è chiamato a tenere in conto del rapporto che unisce, a livello biologico e a livello relazionale, la madre e il bambino: nella maternità, infatti, la donna include nel suo corpo quello dell'altro; dunque, si amplifica la responsabilità del proprio corpo e del corpo dell'altro (il feto), che si trova in condizione di totale dipendenza dalla sua scelta di accoglienza. La bioetica della cura, che si incentra, come abbiamo visto, sul paradigma dell'interdipendenza, nell'ambito materno-infantile incoraggia a prendere in carico il rapporto madre-bambino, a partire dagli aspetti fisiologico-biologici fino a quelli psicologici e più in generale relazionali. I tratti della bioetica della cura sopra richiamati si declinano con alcune sfumature specifiche nel caso della relazione materno-infantile.

1. Nelle questioni di inizio vita e in particolare riguardo alla relazione materno-infantile, il rapporto di cura tra medico/operatore sanitario e paziente, è orientato a occuparsi direttamente dell'interdipendenza madre-figlio, durante la gravidanza, durante i primi giorni e mesi di vita (ma anche in generale nell'età evolutiva), quando l'interdipendenza appare particolarmente evidente. Nel contesto che stiamo considerando, la bioetica della cura pone l'accento sulla interdipendenza madre/nascituro nel riconoscimento della responsabilità della madre nei confronti di chi è debole, in controtendenza con il desiderio di onnipotenza che il controllo tecnologico sul corpo e sulla sessualità spesso incoraggia. Sia sul pia-

no pratico che su quello teorico, la relazione materna, assieme alla paternità, si configura infatti come la relazione originaria, con una dimensione di unicità connessa al legame biologico (e non solo tale) di continuo scambio con il figlio durante la gravidanza; come noto, la donna in stato interessante, infatti, cambia e cresce con la crescita dell'altro all'interno di sé. La donna e il nuovo individuo che cresce dentro di lei partecipano entrambi di un processo creativo in cui la loro identità è riformulata in un modo pressoché irreversibile, portando alla nascita della prima come "madre" e del secondo come "suo figlio". Tale processo – intrinsecamente relazionale, in quanto non può svilupparsi se non nel rapporto reciproco – è curato in ambito medico nelle sue dimensioni fisiologiche (e, in caso, patologiche) e richiede l'attenzione, tipica della bioetica della cura, indispensabile ad individuare forme specifiche di vulnerabilità e a rilevare i bisogni della madre e del bambino.

2. La percezione della relazionalità asimmetrica come quella tra madre e bambino suscita un sentimento di responsabilità nei confronti di chi è debole, inerme, bisognoso di cure: è questo il contributo della "morale materna" messo a fuoco dalla bioetica della cura rispetto alla responsabilità totale implicata dall'assoluta dipendenza del figlio. Il feto in questo contesto si caratterizza come essere vulnerabile che dipende totalmente dall'altro; dunque, esige un atteggiamento di responsabilità. Inoltre, secondo l'etica e la bioetica della cura, il vissuto relazionale madre/figlio diviene narrazione della percezione della vita dentro di sé. La relazione madre-bambino è infatti elemento centrale dell'età evolutiva e dello studio di quest'ultima dal punto di vista psicologico: il rapporto con la madre è infatti un elemento cruciale per lo sviluppo dell'identità del bambino, ed è una relazione influenzata sia dalle caratteristiche innate del neonato sia dalla madre e dalla sua storia personale. Specialmente in presenza di elementi di disagio la relazione deve essere presa in carico anche dal punto di vista psicologico, in linea con il principio di solidarietà.

3. La bioetica della cura – con l'attenzione al soggetto e alle sue relazioni che ne caratterizza l'approccio – porta inoltre un importante contributo all'umanizzazione dell'agire in ambito sanitario contro la tecnologizzazione, la spersonalizzazione, ad esempio tramite la capacità di iniziare una consulenza di etica clinica, praticando la virtù dell'*humanitas*, cioè, rapportandosi alle vulnerabilità – anche nascoste – di chi si ha di fronte, accogliendole all'interno della comune condizione umana. Nel caso della relazione materno-infantile, la vulnerabilità specifica va



adeguatamente identificata, poiché può essere relativa a condizioni di incertezza, di preoccupazione, o a scelte difficili relative alla salute della madre e/o del bambino, e ciò avvalendosi anche delle competenze di esperti psicologici e del loro coinvolgimento nel rapporto di cura.

Come ulteriore notazione, la bioetica della cura nella relazione materno-infantile conduce a mettere in luce nuove sfumature dell'autonomia, che includano maggiormente la dimensione relazionale. A partire dall'ambito materno-infantile in cui le decisioni riguardano la maggior parte delle volte non solo la madre né solo il bambino, ma entrambi in reciproco rapporto, eticamente e giuridicamente l'autonomia si struttura secondo la dimensione relazionale di un "decidere per", ovvero decidere non in maniera auto-referenziale bensì orientandosi alla cura e alla protezione di entrambi i soggetti coinvolti, includendo nel dialogo terapeutico anche il padre del bambino.

In conclusione, la bioetica della cura nella relazione materno-infantile apporta l'apertura a una comune e più ampia condivisione della condizione umana caratterizzata da fragilità e vulnerabilità, a livello teorico con la sottolineatura dei principi di solidarietà e responsabilità "per" (per l'altro, per il bambino, e più in generale per gli altri) e a livello pratico tramite una presa in carico che apporti "calore" umano nell'impegno di cura. Con particolare riferimento alla relazione materno-infantile, la bioetica della cura si caratterizza ancora una volta come un "dare vita" alla bioetica, prendendosi cura del rapporto specifico tra la madre e il bambino e riconoscendo in tale dipendenza un segno della più generale interdipendenza tra gli esseri umani.

Bibliografia essenziale

- Gensabella M. Lineamenti di una bioetica della cura. Ripensando l'esperienza della pandemia, Rubbettino, Soveria Mannelli, CZ 2023, pp. 193
- Malagrino I. Alterità e relazione nell'esperienza della gravidanza. Dall'ermeneutica all'etica, Orthotes, Salerno 2016, pp. 300
- Palazzani L. Cura e giustizia. Studium, Roma 2017, pp. 142
- Palazzani L. Cura "oltre la giustizia", in Ead., La filosofia per il diritto (2° edizione), Giappichelli ed., Torino 2022, pp. 150-154
- Semplici S. e Comitato per la Bioetica della Società Italiana di Pediatria (a cura di). Pediatria e bioetica, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2019 pp. 218, in particolare la voce "Comunicazione", pp. 89-114

2. IL PEDIATRA, LA BIOETICA E... LE RAGIONI PER VIVERE

LA COMPARSA DELLA COSCIENZA NEL FETO E NEL BAMBINO: VERSO UNA NUOVA BIOETICA

Martino Ruggieri, Agata Polizzi, Antonino Gulino, Raffaele Falsaperla

Coscienza e teorie della mente

Cos'è la coscienza?

Il termine coscienza deriva dal latino "*conscientia*" che a sua volta deriva dal termine "*conscire*" [*cum* = con; *scire* = sapere, conoscere], cioè essere consapevole, conoscere. La coscienza identifica, infatti, uno stato nel quale una persona è sveglia, vigile, reattiva agli stimoli e consapevole di sé stessa e del mondo esterno. La capacità di essere coscienti può essere considerata il segno determinante, essenziale, dell'esistenza umana. L'argomento assume importanza cruciale, soprattutto quando i medici, in questo caso anche i pediatri, devono occuparsi delle persone, dei bambini, in terapia di sostegno vitale (ad esempio, intubati o nutriti artificialmente): in questi casi si pone spesso la questione se continuare una terapia di sostegno vitale quando si suppone che la coscienza non sia ancora emersa - ad esempio, in quei neonati prematuri (considerati biologicamente dei *feti*), che necessitano di questo supporto medico vitale, o quando, viceversa, esso dovrebbe essere sospeso.

Fasi della vita intrauterina

Ricordiamo che le principali fasi della vita intrauterina/prenatale sono: **(1)** formazione dello zigote, struttura unicellulare frutto dell'unione delle due cellule materna, ovulo, e paterna, spermatozoo; **(2)** morula, agglomerato compatto di poche cellule che seguono le prime divisioni dello zigote (prima settimana - dieci giorni di vita intrauterina); **(3)** blastocisti, prima struttura complessa che esprime dei tessuti primordiali che formeranno la pelle (ectoderma) e il tessuto nervoso (neuroectoderma), i tessuti connettivali, muscolari, vascolari e ossei (mesoderma) e gli organi/apparati interni quali il sistema respiratorio e gastrointestinale (endoderma) (fasi iniziali della cosiddetta gastrulazione, che segue la fase della blastocisti dopo i primi dieci giorni di vita intrauterina); **(4)** embrione, struttura che esprime



completamente e organizza i tre tessuti primordiali a formare tutte le strutture del futuro bambino, dalle prime settimane - abitualmente dopo i primi quindici giorni - sino al terzo mese di vita intrauterina; e **(5)** feto, struttura assai complessa che rappresenta sia all'esterno (morfologicamente) sia all'interno (organi, apparati e tessuti) il bambino in via di sviluppo (dal 3° mese di vita intrauterina sino alla nascita). Dal momento della nascita fisiologica, tra la trentottesima e la quarantaduesima settimana di vita intrauterina, sino alle prime quattro settimane di vita extra-uterina il bambino verrà definito, da noi, neonato; se il bambino nasce prima della trentottesima settimana di vita intrauterina, viene definito da noi prematuro/pretermine, anche se, di fatto, biologicamente, è ancora, a tutti gli effetti, un feto.

Coscienza fenomenica vs di accesso

Per definizione, la coscienza, viene a sua volta suddivisa in: **(a)** coscienza **fenomenica**, che implica una situazione idealizzata e ipotetica di pura esperienza soggettiva e spiega gli aspetti qualitativi delle esperienze coscienti (di solito chiamata/i "qualia", parola che deriva dal latino *qualis*, cioè qualità, attributi, modi), che accadono senza altre elaborazioni d'informazioni associate (e, di conseguenza, senza necessità di comunicazione verbale); la nostra coscienza, secondo questo modello fenomenico, sarebbe lo spazio semantico interiore dove i segnali provenienti dal mondo fisico all'interno e all'esterno del corpo, elaborati dal cervello, assumono la forma di sentimenti, emozioni e significati, ossia di "qualia"; e **(b)** coscienza **di accesso**, che, invece, si riferisce al fatto che l'informazione conscia, a differenza di quella inconscia, è accessibile a numerosi processori di pensiero o cognitivi, come quelli che mediano la memoria di lavoro, il comportamento motorio o il resoconto verbale.

Un esempio di coscienza fenomenica è il riconoscimento di un fiore dal suo profumo: un dato fiore libera nell'etere molecole particolari con struttura tridimensionale (profumo), che si legano ad altre molecole (recettrici) incorporate nelle membrane delle cellule dell'epitelio olfattivo; quando tale fenomeno accade, le cellule recettrici producono segnali elettrici macroscopici che rappresenteranno l'ingresso del fenomeno profumo alle reti neurali della corteccia olfattoria, i cui segnali in uscita, a loro volta rappresenteranno il riconoscimento mnemonico del fiore. Tale riconoscimento mnemonico potrà anche portare a un'associazione tra quel profumo e determinati ricordi, sensazioni e/o emozioni: quest'ultimo fenomeno distinguerà la coscienza umana da quella del riconoscimento da parte di macchine e/o di intelligenza artificiale.

Teoria della mente, spazio di lavoro neuronale globale

(*Global Neuronal Workspace*, GNW) e coscienza quantistica

L'importanza delle distinzioni, sopra riportate, rimane profondamente dibattuta, ma è stato suggerito che "*la disponibilità globale d'informazioni (...) è ciò che sperimentiamo soggettivamente come uno stato cosciente*". Secondo la cosiddetta **teoria della mente** (ToM, *Theory of Mind*), formulata nel 1978 da Premack e Woodruff, gli esseri umani hanno la capacità di attribuire stati mentali (credenze, intenzioni, emozioni, desideri, conoscenze), a se stessi e agli altri, e possiedono la capacità di comprendere che gli altri hanno stati mentali diversi dai propri, e di analizzare, giudicare e comprendere il comportamento degli altri. Un'espansione più moderna di questa teoria è la teoria dello "*spazio di lavoro neuronale globale*" (GNW), che è stato proposto per spiegare la costruzione della coscienza in relazione ai contenuti percettivi, sui quali agiscono i processori localizzati, che diventano coscienti solo quando sono ampiamente trasmessi ad altri processori attraverso il cervello. Questo processo di trasmissione implica che le informazioni, trasportate all'interno dello spazio di lavoro da gruppi di neuroni (ensemble neuronali) (Figura 1) che progressivamente si attivano, attraverso la trasmissione d'impulsi/segnali nervosi (cioè gradienti di membrana cellulari elettrochimici e/o solitonici: mediati da correnti elettriche/chimiche attraverso l'ingresso e la fuoriuscita di ioni nelle proteine di canale transmembrana neuronali/astrocitarie, e/o da deformazioni meccaniche delle membrane neuronali/astrocitarie generate da correnti di onde meccaniche/sonore, dette appunto solitoni), rendendosi disponibili a molti processori locali, ed è proprio l'ampia accessibilità di queste informazioni che si ipotizza costituisca un'esperienza consapevole. La teoria, descritta per la prima volta da Baars nel 1998, coinvolge processori (*ensemble neuronali*) legati a diversi tempi, tra i quali il passato (memoria), il presente (input sensoriali e attenzione) e il futuro (pianificazioni motorie, resoconti verbali e sistemi di valori) (Figura 1). Pertanto, lo spazio di lavoro neuronale globale raggiunge l'integrazione esperienziale secondo i termini tratti dalla sfera della filosofia della mente, sia sincronica (in un punto particolare) sia diacronica (in un momento temporale, cioè nel tempo). L'autore aveva proposto che fosse il sistema di attivazione reticolare-talamico diffuso la principale struttura cerebrale coinvolta nella formazione della rete dello spazio di lavoro neuronale globale (questo sistema o formazione reticolare è una rete neuronale, costituita da un numero assai elevato di cellule nervose connesse tra di loro in maniera molto stretta e diffusamente a formare un intricato sistema di neuroni/astrociti e connessioni, localizzato nel talamo e composta da milioni di cellule nervose aggre-

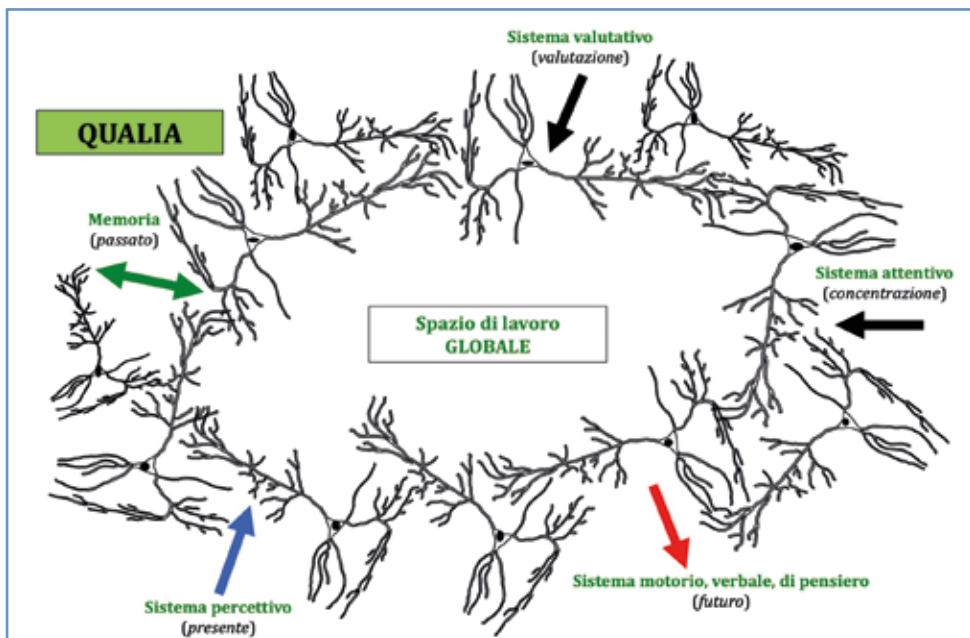


Figura 1. Lo spazio di lavoro neuronale globale (GNW)

La figura rappresenta il **GNW** che sta alla base della IIT. Sono rappresentati i gruppi di neuroni (ensemble neuronali) che possono attivarsi e poi disattivarsi dal punto di vista elettrico/fotonico e trasmettere informazioni che verranno integrate all'interno dello spazio di lavoro globale e quindi elaborate: la freccia blu rappresenta il flusso di informazioni sensoriali (dolore, tatto) che entra nello spazio di lavoro globale (esso rappresenta il "presente") e viene filtrato/modulato e quindi integrato (freccie nere) dai sistemi valutativi (valutazione) e di attenzione (concentrazione); tutte le informazioni vengono scambiate con flussi reciproci/riverberanti con un comparto di memoria (che rappresenta quindi il "passato", freccia verde); infine le informazioni, integrate all'interno dello spazio di lavoro globale, vengono elaborate producendo qualia, cioè azioni (motorie e/o verbali) o pensiero che "fuoriescono" dal sistema o riverberano in esso (pensiero), rappresentando quindi il "futuro" della coscienza (freccia rossa).

gate in gruppi o nuclei). Tuttavia, l'ipotesi iniziale di Baars non distingueva tra il livello di elaborazione cosciente (che veniva posto sotto il controllo della formazione reticolare) e il contenuto.

Istanza Neuronale

Al contrario, Dehaene et al., nel 2005, hanno ideato una teoria che proponeva un sistema costituito da una rete cerebrale definita come l'istanza neurale. Oltre ad aree corticali specializzate, localizzate e modulari, che elaborano specifiche informazioni percettive, motorie, valutative e di memoria, esisterebbe un secondo spazio computazionale composto da neuroni eccitatori ampiamente

distribuiti (denominati neuroni GNW), con lunghi assoni, che costituiscono tratti collegati reciprocamente, i quali, a loro volta, attraverso connessioni discendenti, sono in grado di "sopprimere o mobilitare selettivamente il contributo di specifici neuroni processori". Questa popolazione di neuroni distribuita omogeneamente lungo il sistema nervoso sembra possedere la capacità di trasmettere informazioni dall'alto verso il basso e di ricevere informazioni dal basso verso l'alto da tutti gli altri processori (ensemble neuronali) all'interno del cervello, selezionando così le informazioni trasmesse. A livello neuronale l'ipotesi d'istanza neuronale GNW suggerisce un ruolo chiave per le grandi cellule piramidali (i neuroni corticali cerebrali che comandano/regolano gli impulsi motori) negli strati corticali II e III, ma anche il contributo delle cellule piramidali nello strato corticale più profondo V. In questo contesto, si presume che la coscienza umana, il pensiero e le emozioni siano il prodotto dell'attività della corteccia cerebrale e del tronco cerebrale. Questa teoria fa capo anche alla teoria del darwinismo neurale, formulata dal premio Nobel per gli studi sull'immunologia, Gerald Edelman, nel 1987, secondo la quale il cervello (cervello-calcolatore) non possiede solo un programma di regole utilizzate nella categorizzazione del mondo, che risulterebbe inadeguato di fronte all'imprevedibilità e agli elementi di novità che costituiscono la realtà che ci circonda (modello istruzionista), ma si sarebbe evoluto e opererebbe secondo un modello selezionista, che prevede, invece, un *modus operandi* più libero, dettato e modulato dall'esperienza e scevro da categorie deterministiche e aprioristiche.

Teoria dell'informazione-integrazione [IIT]

La teoria sulla coscienza che cerca di unire e attualizzare tutti i concetti e le teorie sinora esposte è stata quella originariamente proposta dal neuroscienziato Giulio Tononi nel 2004, e modificata e integrata numerose volte sino a tempi molto recenti, nel 2022. Essa prende le mosse dalla teoria dello spazio di lavoro globale (Figura 1), postulando (attraverso "assiomi" e "requisiti") che la coscienza è frutto della capacità d'integrare e organizzare un'enorme quantità d'informazioni, attraverso le connessioni/integrazioni tra varie aree cerebrali e la differenziazione delle attività locali, all'interno di network cerebrali [Teoria dell'informazione-integrazione, definita dalla lettera maiuscola dell'alfabeto greco "F" o Φ (phi), che ingloba idealmente le due lettere informazione/organizzazione, in inglese conosciuta come IIT [*information-integration theory*, IIT] (Figura 2) oggi giunta alla sua versione IIT3. La coscienza (seguire la Figura 2) esisterebbe intrinsecamente (deve avere meccanismi per esistere in sé e per sé in uno stato diverso da possibili stati passati e futuri) e sarebbe frutto di esperienza reale e indipendente dagli

osservatori esterni [**1. Esistenza Intrinseca**]; avrebbe una composizione strutturata con qualità fenomeniche distinte che esistono indipendentemente da essa, costituite da sottoinsiemi aggregati in diverse combinazioni [**2. Composizione**]; in questo contesto, ogni informazione viene considerata come specifica, cioè ogni esperienza è particolare e funziona a suo modo [**3. Informazione**]; l'integrazione, all'interno della coscienza, avviene in maniera unificata: ogni esperienza è irriducibile e non dipende da altri sottoinsiemi [**4. Integrazione**]; ha un principio di esclusione, cioè è definita nel contenuto e nello spazio-tempo (ha i contenuti che ha, né più né meno, e fluisce a una velocità) [**5. Esclusione**]. Le informazioni, quindi, entrerebbero attraverso vie percettive (presente), verrebbero valutate da sistemi valutativi e di attenzione, si interconetterebbero con la memoria (passato) e, infine, "uscirebbero" dallo spazio di lavoro globale attraverso i sistemi motori, verbali e di pensiero astratto (futuro) (vedi Figura 1).

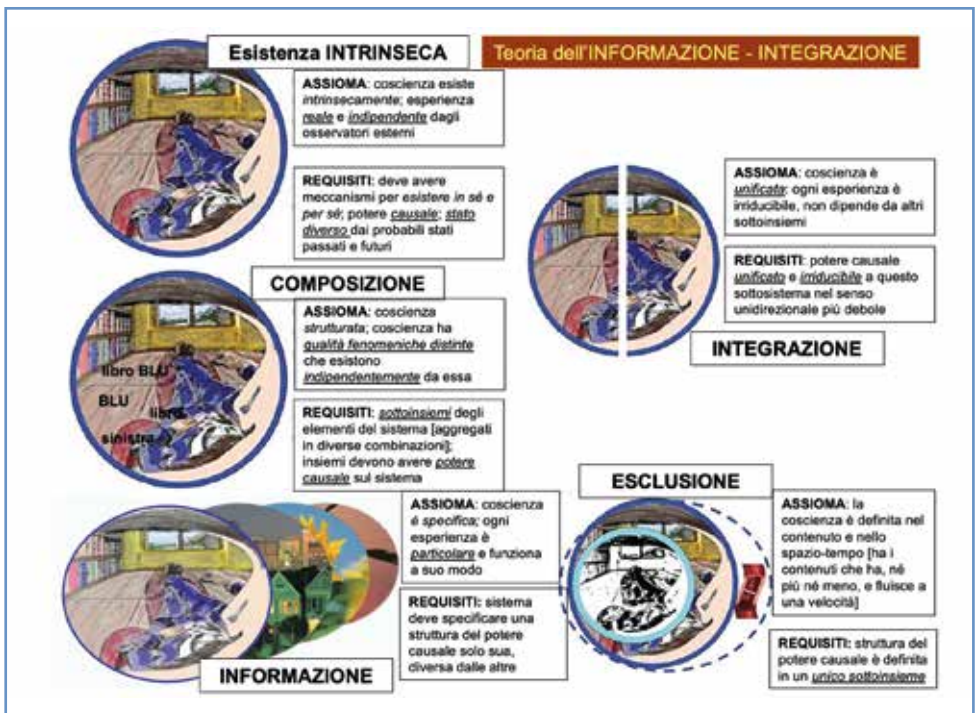



Figura 2. Teoria dell'informazione-integrazione (ITT)

La coscienza esiste intrinsecamente, cioè, deve avere meccanismi per esistere in sé e per sé in uno stato diverso da possibili stati passati e futuri, ed è frutto di esperienza reale e indipendente dagli osservatori esterni. Nella figura sono rappresentati gli assiomi e i requisiti delle 5 componenti della coscienza: esistenza intrinseca, composizione, informazione, integrazione ed esclusione.

Altre teorie della coscienza e della mente

Nel corso degli anni, sono state elaborate e pubblicate numerose altre teorie neuroscientifiche sull'origine e la natura della coscienza:

- ▶ **(1)** la Teoria dell'elaborazione ricorrente [*Recurrent Processing Theory*, RPT]: le funzioni inconse di estrazione dei dati e di categorizzazione sarebbero mediate da reti neurali con solo "flusso in avanti" (cioè, non ricorrenti, non riverberanti), mentre le funzioni cosce di organizzazione percettiva sarebbero mediate da reti cortico-corticali ricorrenti, riverberanti;
- ▶ **(2)** la teoria della sincronia (*Sinchrony Theory*, ST): postula che due eventi connessi tra loro temporalmente non siano legati in maniera causale, essi apparirebbero a un medesimo contesto o contenuto;
- ▶ **(3)** la teoria temporo-spaziale della coscienza (*Temporo-Spatial Theory of Consciousness*, TTC): postula che la topografia spaziale e le dimensioni cerebrali vengano modificate/indotte dagli stimoli sensoriali, costruendo così uno spazio e una dimensione temporale per la coscienza;
- ▶ **(4)** la teoria dei codici predittivi (*Predictive Coding Theory* o *Predictive Processing Theory*, PCT): postula che il cervello generi, moduli e aggiorni costantemente le informazioni provenienti dall'ambiente esterno;
- ▶ **(5)** la teoria del pensiero di ordine superiore (*Higher Order Theory*, HOT): postula che le qualità di ordine superiore vengano interiorizzate attraverso i processi di apprendimento che un essere umano attraversa;
- ▶ **(6)** la teoria operativa spazio-tempo (*Operative Spatial-Temporal Theory*, OST): postula che la topografia e le dimensioni cerebrali vengano modificate dalle informazioni/stimoli esterni, costruendo così uno spazio e una dimensione temporale per la coscienza;
- ▶ **(7)** la teoria dell'entropia della coscienza: postula che il cervello sia un'ipotetica entità consapevole di sé, nata a causa di fluttuazioni quantistiche (scambi di energia) da uno stato di caos;
- ▶ **(8)** la teoria dell'attenzione percettiva sociale della coscienza: afferma che il cervello forma e mantiene una coscienza attraverso i processi di attenzione, che sono processi cognitivi che permettono di selezionare alcuni stimoli ambientali tra i molti disponibili ad un dato momento e di ignorarne altri;
- ▶ **(9)** la *teoria della cognizione incorporata* (*Encorporated Theory*, ET): la natura della mente sarebbe determinata dalle caratteristiche e dai movimenti del corpo, tutti gli aspetti della cognizione (idee, pensieri, concetti e categorie) sarebbero plasmati da aspetti del corpo; tali aspetti comprendono il sistema



perceptivo, le intuizioni che sottostanno alle capacità di movimento, le attività e le interazioni con l'ambiente, e i presupposti sul mondo integrati nel nostro corpo e nel nostro cervello.

La teoria quantistica/panpsichica della coscienza/mente

Questa teoria parte dal presupposto che - secondo i postulati della materia quantistica dinamica - le cellule (in questo caso anche i neuroni e gli astrociti), le loro membrane di rivestimento e organuli interni sono strutture dinamiche composte da molecole e da atomi, che fluiscono e si trasformano, secondo un modello di scambio di informazioni e di trasformazione di energia e materia. Ciò è opposto ai postulati che reggono la composizione della materia classica permanente, secondo la quale esistono strutture piatte/permanenti (ad esempio, chip, fatti da silicio), composte sempre da molecole e da atomi che sono però gli stessi presenti da quando la struttura (il chip) fu fabbricata; vi è anche qui uno scambio di informazioni, sotto forma di segnali elettrici, all'interno di circuiti integrati.

Ogni cellula, secondo il modello della materia dinamica, presenta (Figura 3) una organizzazione quantistica, olistica, classica, dinamica e autoriproduttrice; è deterministica/indeterministica; è autonoma e capace di affrontare l'imprevedibile; contiene l'intero blueprint del tutto; l'informazione/elaborazione è viva; è un sistema oggettivo/soggettivo con libero arbitrio/coscienza (vincolata alle leggi fisiche); è connessa con un tutto quantistico.

I chip, invece, secondo la teoria della materia classica permanente, presentano (Figura 3) un'organizzazione classica, riduzionistica e permanente; sono deterministici; non sono autonomi; non contengono l'intero blueprint del tutto; l'informazione/elaborazione scambiata e/o prodotta è esclusivamente digitale; sono sistemi classici/oggettivi senza libero arbitrio; esiste solo la somma delle loro parti classiche non il tutto.

Secondo il fisico italo-americano Federico Faggin, inventore dei primi microprocessori, i fenomeni di base della coscienza, i qualia (cioè i segnali provenienti dal mondo fisico all'interno ed all'esterno del corpo, elaborati dal cervello nel nostro spazio semantico interiore, e da esso trasformati in sentimenti, emozioni e significati), essendo composti da segnali elettrici (e/o meccanici) che vengono generati e viaggiano attraverso strutture della materia dinamica, composte da molecole e da atomi, non sono altro che quanti di energia; ricordiamo che in fisica il quanto (dal latino *quantum*, che significa quantità) è la quantità elementare minima, discreta e indivisibile, di una qualsiasi entità fisica, per estensione

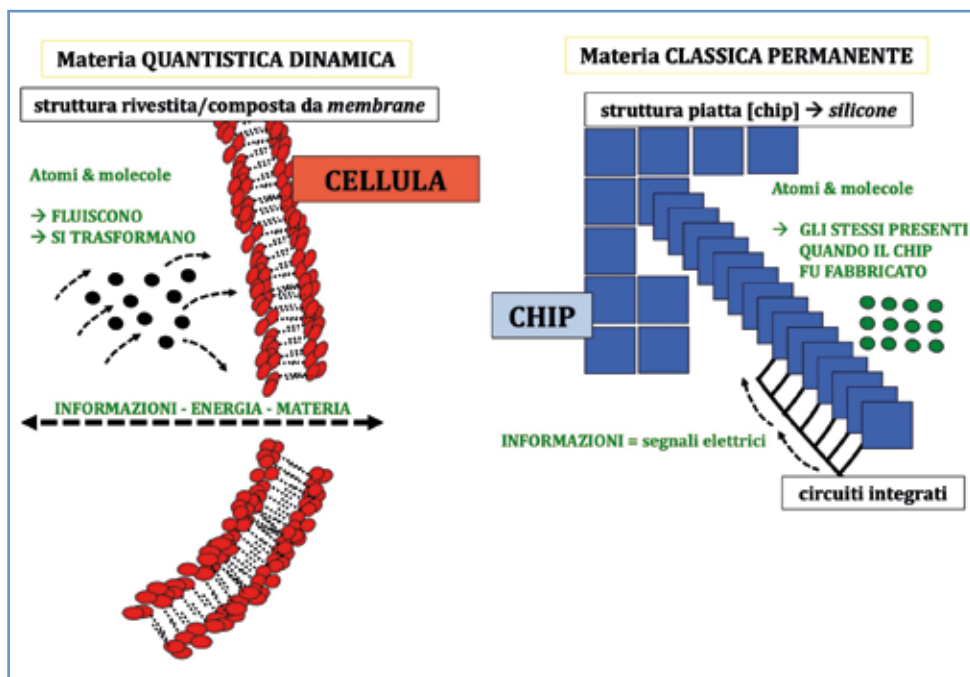


Figura 3. Teoria della materia quantistica dinamica vs classica permanente

A sinistra viene rappresentata la struttura dinamica della cellula e della sua membrana di rivestimento; a destra viene rappresentata la struttura di un chip costituito da materiale permanente in silicio.

utilizzata come sinonimo di particella elementare associata a un campo di forze. Secondo una teoria di base della fisica quantistica, elaborata dal fisico italiano D'Ariano, per la quale la realtà fisica deriva dall'informazione quantistica (*Operational Probabilistic Theory*, OPT), Faggin ha sviluppato una teoria della coscienza, oggi conosciuta come *Quantum Information-based Panpsychism* (Figura 4): questa teoria postula, come già accennato prima, che i meccanismi di base della coscienza (*i qualia*) sono equiparabili ai meccanismi di base della fisica quantistica (*i quanti*), poiché entrambi sfruttano forme di energia. Faggin, però, nella sua teoria supera entrambi i concetti, attribuendo ai qualia e ai quanti le proprietà del fenomeno conosciuto in fisica come entanglement quantistico [dall'inglese entangle, intrico, groviglio], secondo il quale due o più sistemi fisici - tipicamente due particelle - rappresentano sottosistemi di un sistema più ampio, il cui stato quantico è rappresentato da una combinazione dei loro singoli stati; la misura di uno dei due sottosistemi determina simultaneamente anche il valore dell'altro sottosistema. Punto di cruciale importanza di questa teoria fisica è che lo stato

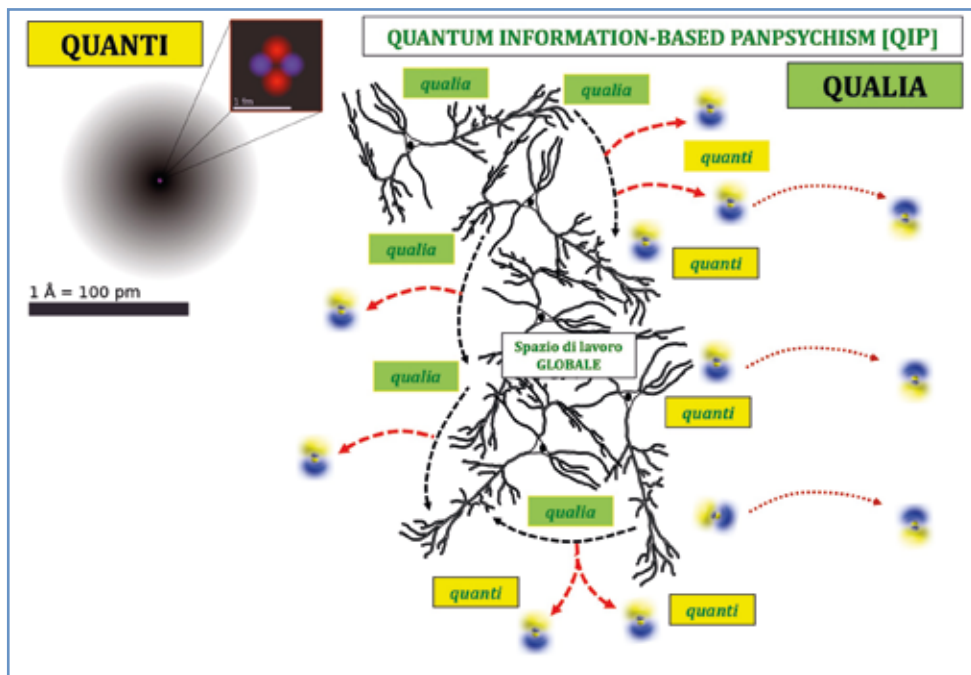


Figura 4. Teoria del Quantum Information-based Panpsychism

A sinistra vengono rappresentati lo stato di energia, la forma e le grandezze fisiche di un quanto; a destra viene rappresentata la teoria quantistica del panpsichismo spiegata attraverso i meccanismi quantistici dell'entanglement: le informazioni passate da un neurone all'altro (e/o da un astrocita a un altro o a un neurone) sono caratterizzate da gradienti elettrochimici/meccanici (freccie nere tratteggiate); queste informazioni, integrate nello spazio di lavoro globale (vedi Figura 1) producono dei qualia (freccie rosse tratteggiate) e non sono altro che stati di energia equiparati a quelli dei quanti in fisica; i quanti, secondo la teoria dell'entanglement possono essere presenti in vari stati di energia e, soprattutto, in vari luoghi dell'ambiente che ci circonda (freccie viola a tratteggio più piccolo), anche molto lontani da quello dove sono stati prodotti.

di sovrapposizione quantistica tra due sottosistemi è indipendente da una separazione spaziale tra i sottosistemi stessi; quindi, i due sottosistemi sono correlati a distanza e la realtà fisica non ha dunque caratteri locali. Faggin quindi ipotizza che in natura, nell'universo, un pensiero (un *qualia*) possa esistere in più stati (quanti) e, di conseguenza, in più luoghi (panpsichismo); secondo questa teoria la nostra mente, la nostra coscienza è formata da tutti gli stati di energia (quanti) presenti all'interno e al di fuori di noi; ancor più importante, poiché la nostra mente/coscienza è presente anche all'esterno, nell'ambiente che ci circonda, essa si formerebbe non appena tutti questi circuiti di informazione/integrazione si formano nelle prime fasi dello sviluppo embrionario/fetale (cioè prima che noi

riteniamo che una mente/coscienza si sia formata) e subito dopo la morte fisica di un essere vivente, la coscienza e la mente permangono nell'ambiente dove esse (*qualia*) si sono formate e hanno circolato come *qualia* e quanti di energia. L'universo sarebbe costituito, quindi (anche) da tutte queste forme di energia. Ciò varrebbe, come sta sempre più emergendo, anche per la coscienza e la mente degli altri esseri viventi come noi, cioè gli animali, principalmente, e con molta probabilità, anche se su basi differenti, per le piante.

Coscienza fetale e neonatale

Coscienza fetale e neonatale

Il neonato a termine mostra alcuni segni di coscienza, come la veglia e la consapevolezza di se stesso e della madre. I bambini di questa età esprimono emozioni primarie come gioia, disgusto e sorpresa e di solito ricordano rime e vocali a cui sono stati esposti durante la vita fetale.

Ci sono però poche informazioni in letteratura sulla coscienza durante la vita fetale o nei neonati prematuri. Le poche revisioni scientifiche affrontano questioni inerenti alla percezione del dolore o alla coscienza neonatale, comprese le opinioni di esperti e altri dati della letteratura provenienti da revisioni estese. Non sono state pubblicate evidenze scientifiche al riguardo.

Nel 2022 alcuni di noi hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura scientifica esistente sino a quell'anno allo scopo di studiare la coscienza nella vita fetale, cercando di focalizzare l'esatto momento in cui questa si forma e si stabilizza e di considerare l'età gestazionale a partire dalla quale il supporto vitale deve essere continuato o interrotto, e in quale estensione. Gli articoli trovati, sino al 2022, furono solo 8 e tra questi, solo uno studio ha valutato il neonato prematuro attraverso l'esame radiologico con spettroscopia a raggi infrarossi in tempo reale, mentre gli altri 7 erano stati condotti su feti abortiti terapeuticamente attraverso tecniche di colorazione dei campioni autoptici immunoistochimici o analisi al microscopio elettronico; due di questi sette articoli avevano anche studiato il cervello di neonati prematuri deceduti per cause non cerebrali (sarcoma e polmonite) poche ore dopo la nascita.

Per quanto riguardava l'età gestazionale, uno di questi studi era stato realizzato su bambini di età compresa tra 4-5 e 25 settimane di età gestazionale, mentre 7 di questi studi erano stati eseguiti su feti di età inferiore o uguale a 28 settimane gestazionali.



Coscienza fetale e neonatale: studio delle risposte al dolore

Lo studio della coscienza è sempre stato considerato una sfida per ginecologi e neonatologi. Tuttavia, con l'introduzione di nuove tecniche radiologiche d'imaging cerebrale, in particolare la risonanza magnetica fetale (fMRI), la risonanza magnetica funzionale (fmRI), la risonanza magnetica trattografica (tMRI) e la spettroscopia a infrarossi nelle sequenze vicine all'infrarosso (NIRS), è ora possibile valutare l'elaborazione dell'input sensoriale nella corteccia cerebrale anche sul feto sia durante la gravidanza sia nel neonato pretermine.

Ciò che resta ancora difficile studiare è la coscienza nel periodo uterino. Infatti, gli unici studi esistenti in letteratura sono ricerche su frammenti biotici cerebrali ottenuti da autopsie di feti abortiti.

Un metodo indiretto per stabilire l'inizio della coscienza è lo studio delle risposte dolorose. Nel feto e nell'età neonatale, la coscienza è formata da risposte arcaiche (riflessi primitivi), poiché a questa età non è stata registrata ancora alcuna esperienza di vita atta a formare una coscienza emotiva e, quindi, a meno di presupporre (come avviene, va detto, per molte altre funzioni umane come bipedismo o manualità) che vi siano dei programmi pre-esistenti di coscienza emotiva che si evolvono in epoche di vita successive, la coscienza fetale e neonatale precoce è caratterizzata da funzioni elementari.

A questo proposito, il dolore è una delle risposte più antiche, connessa al primo stadio della coscienza. Lo sviluppo postnatale delle risposte dolorose e dell'elaborazione del dolore sia negli animali sia nell'uomo è stato oggetto di notevoli ricerche in questi ultimi anni. Tuttavia, dobbiamo rilevare che tutti i metodi elencati sono indiretti poiché il fatto che l'input sensoriale possa raggiungere la corteccia è, nella migliore delle ipotesi, una condizione permissiva per l'affiorare della coscienza, ma non una dimostrazione di un effettivo stato di coscienza.

Diverse misure, in studi comportamentali, fisiologici e biochimici hanno dimostrato che una nocicezione (cioè una sensibilità al dolore) importante può essere presente anche nei bambini più piccoli, poiché reagiscono sia all'ipersensibilità sia alla stimolazione nociva (dolorosa) dopo lesioni ai tessuti superficiali e profondi, come dimostrato dalle loro smorfie facciali e da riflessi spinali di ritiro degli arti quando si applica uno stimolo di sfregamento. Tuttavia, sono presenti scarsi dati in letteratura sullo sviluppo dell'elaborazione del dolore umano e delle risposte coscienti in queste fasce di età.

L'importante risposta agli stimoli nocicettivi (dolorosi) nei bambini pretermine dovrebbe essere mediata a livello del midollo spinale o del tronco cerebrale, con uno scarso coinvolgimento corticale. Infatti, nei neonati sotto le 32 settimane di ge-

stazione, le risposte comportamentali e del sistema nervoso autonomico (cioè di quella parte del sistema nervoso centrale e periferico che trasmette informazioni indipendenti dalla volontà, ad esempio respiro, battito cardiaco, motilità dell'intestino) sono simili sia nei bambini con nascita e crescita regolare sia in quelli con lesioni cerebrali, all'interno della sostanza bianca. È quindi ipotizzabile che, nonostante le evidenze anatomiche di proiezioni talamocorticali nel cervello neonatale a partire dalla ventiquattresima settimana di gestazione, le reti nocicettive funzionali composte da cellule corticali e circuiti intracerebrali si sviluppano solo molto più tardi (Figura 5). La triplice reazione di contrazione muscolare e di ritiro degli arti allo stimolo nocicettivo è certamente una risposta riflessa integrata a livello del midollo spinale e anche le smorfie facciali possono essere considerate meccanismi automatici non legati ad alcuna percezione cosciente del dolore.

Considerando che l'esperienza del dolore è costituita da componenti affettive ed emotive, che richiedono un livello più elevato di elaborazione corticale cerebrale, studi sulla maturazione dello sviluppo cerebrale fetale e sulle risposte corticali neonatali agli stimoli dolorosi sarebbero utili per comprendere l'esperienza del dolore infantile e l'inizio della coscienza come conseguenza di ciò. A questo proposito, sono stati pubblicati dati di letteratura sui potenziali evocati somatosensoriali (cioè su potenziali elettrici registrabili dopo applicazioni di specifici sensori sulle superfici cutanee e/o muscolari) nei bambini a partire da 27 settimane di età gestazionale, concentrandosi principalmente sullo studio delle vie somatosensoriali e degli indici prognostici dell'esito neurologico e della malattia.

I metodi di neuroimaging sono stati eseguiti per analizzare l'elaborazione del dolore corticale nell'età adulta, ma non possono essere applicati ai neonati nelle unità di terapia intensiva neonatale (NICU). È interessante notare che, utilizzando la NIRS, l'attività neuronale spontanea è stata rilevata nelle aree somatosensoriali nei neonati pretermine quando questi hanno poi raggiunto l'età a termine, ed è stata rilevata anche in neonati sani a termine non sedati. Le informazioni sensoriali vengono trasmesse all'interno della corteccia del neonato pretermine dall'età di 25 settimane di gestazione (Figura 5).

Questa ipotesi è stata assunta sulla base del suggerimento che l'aumento delle risposte emodinamiche, come diagnosticato da NIRS, dovrebbe essere correlato all'aumento dell'attività corticale. Gli autori hanno anche scoperto che è probabile che le risposte corticali più piccole agli stimoli dolorosi nei neonati riflettano richieste di energia inferiori a causa della minore attività neuronale. Negli adulti è stata dimostrata una relazione lineare tra la risposta soggettiva al dolore e il flusso ematico cerebrale regionale nella corteccia cerebrale somatosensoriale controlaterale

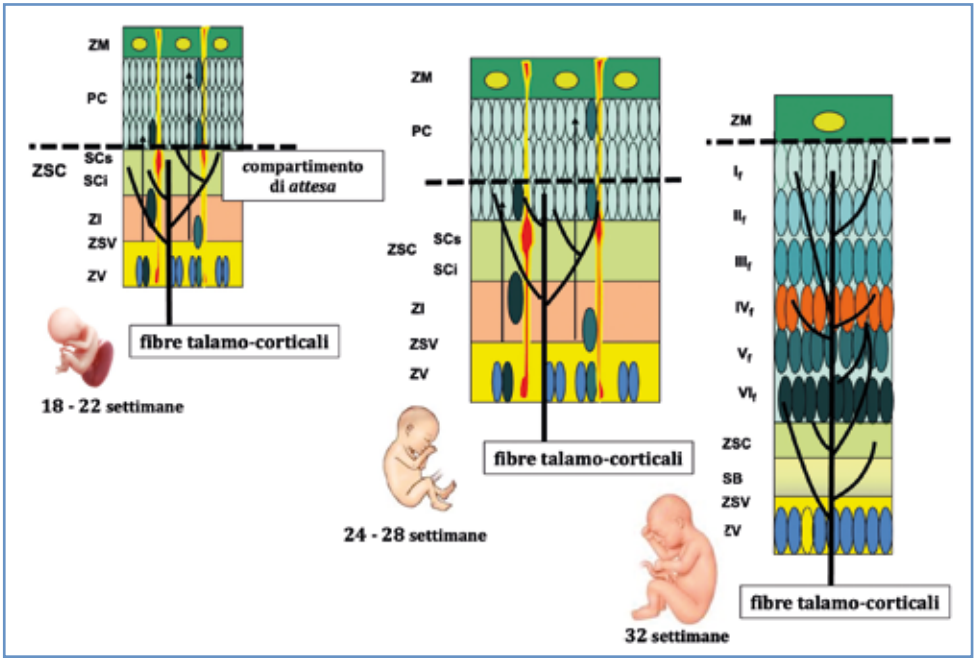


Figura 5. Sviluppo anatomico della connettività talamo-corticale, e differenziazione neuronale della corteccia durante la gestazione

Nel feto umano, all'età di 18-22 settimane di gestazione, la corteccia cerebrale è organizzata in strati differenti da quelli che si formeranno nelle ultime settimane di vita gestazionale (cioè dopo le 32 settimane di vita gestazionale): zona marginale (ZM), piatto corticale (PC), zona sotto (placca) corticale (SC), suddivisa in porzione superiore (SCs) e porzione inferiore (SCI), zona intermedia (ZI) e zona subventricolare (ZSV) e ventricolare (ZV), che sono le zone più vicine ai ventricoli cerebrali. Le fibre nervose delle vie talamo-corticali (in nero), a quest'età, raggiungono la zona sotto la placca corticale (SC) e vi rimangono fino alla 24a settimana di gestazione: la zona SC è, infatti, considerata come un "compartimento di attesa", nel quale le fibre nervose afferenti (cioè quelle che giungono al cervello dalla periferia) si stabiliscono transitoriamente, in attesa della differenziazione della corteccia cerebrale [che, ricordiamo, nella sua regione del piatto corticale (PC) formerà sei strati cellulari (I-VI) ben differenziati, come mostrato nella parte destra della figura, all'età gestazionale di 32 settimane]. All'età di 24-28 settimane di gestazione, le fibre nervose provenienti dal talamo raggiungono il piatto corticale (PC), anche nella corteccia visiva e uditiva, e creano sinapsi con i neuroni del piatto corticale (PC), che cominciano a differenziarsi. A 32 settimane di gestazione, nella corteccia cerebrale diventa evidente lo schema fetale di base a sei strati neuronali (I-f-VI-f) e le fibre nervose provenienti dal talamo si estendono lungo lo spessore dei sei strati della corteccia cerebrale dove si connettono con neuroni maturi già sviluppati con spine dendritiche.

supponeva che i neonati in terapia intensiva elaborassero esperienze dolorose a livello corticale, ma tutta l'attività neuronale associata a questo processo aumenta con l'età post-mestruale. Tuttavia, questo effetto è limitato alla corteccia contralaterale e non può essere applicato ai cambiamenti nel flusso ematico cerebrale

globale legati all'invecchiamento. Per questo motivo, le misure elettrofisiologiche, compresi i potenziali evocati somatosensoriali, nei neonati pretermine, sono essenziali per stabilire l'insorgenza del dolore e la relativa coscienza.

I dati della letteratura si sono concentrati sui tempi in cui un bambino pretermine umano o un feto possono iniziare a elaborare il dolore, e quindi indirettamente a iniziare a formare una coscienza. Tuttavia, i dati sono scarsi e un'età ben definita di insorgenza della risposta al dolore corticale non è stata ancora ben definita. Va notato che, se, da un lato, è ipotizzabile che l'età di inizio di tale funzione possa precedere i limiti di vitalità (23-24 settimane dopo l'età mestruale), dall'altro, non possiamo assumere che le risposte corticali neonatali possano essere direttamente trasferite nel neonato fetale in ambiente uterino (Figura 5).

La lunga tempistica delle risposte corticali nei neonati più giovani può essere attribuibile a circuiti sinaptici (cioè, a quella parte dei circuiti neuronali dove interagiscono le estremità terminali dei neuroni tra di esse, le sinapsi) lenti, e a più basse velocità di conduzione all'interno del circuito nocicettivo. Questa ipotesi è coerente con le risposte riflesse a più lunga latenza osservate in età neonatale. Nonostante le lunghe latenze nelle risposte dei riflessi, queste vie corticali sono state identificate chiaramente. Nello studio di Andrews e Fitzgerald, le risposte erano evidenti nei due neonati molto prematuri sotto morfina al momento dello studio. Pertanto, la morfina sembra non avere effetti sui punteggi del dolore comportamentale e fisiologico dopo la puntura del tallone, come mostrato da Carbajal *et al.*, soprattutto nei neonati molto pretermine, anche se quest'argomento richiede ulteriori approfondimenti.

L'elaborazione del dolore più elevata sembra non aver luogo solo all'interno della corteccia somatosensoriale, poiché studi di imaging funzionale dell'adulto hanno fornito un'immagine di una "matrice del dolore" all'interno del cervello, suddividendo quest'area in un sistema laterale e uno mediale, basata sulle aree di proiezione delle strutture corticali talamiche laterali e mediali. Le cortecce somatosensoriali del suddetto sistema laterale possono svolgere un ruolo discriminatorio nella localizzazione del dolore e dell'intensità degli stimoli dolorosi, mentre i circuiti mediali sembrano essere coinvolti nella corteccia cingolata anteriore e nell'insula, e probabilmente mediano la componente cognitivo-valutativa di stress e risposte dolorose. Lo studio mostra che la risposta corticale al dolore è più attenuata durante il sonno e, negli adulti, questo è stato interpretato come prova dell'elaborazione cognitiva del dolore. In età neonatale, gli stati comportamentali sono più indifferenziati per l'imaturità delle reti neuronali e gran parte del tempo del sonno è classificato come indeterminato (né sonno interrotto, né sonno atti-



vo), con un'interpretazione più complessa delle basi dell'elaborazione cognitiva in questa fascia di età.

I neonati pretermine sono spesso esposti a procedure dolorose nelle unità di terapia intensiva neonatale, poiché sono esposti a interventi di supporto vitale (intubazione, prelievi, nutrizione con sondino naso-gastrico). Questa esposizione può spiegare effetti avversi sia immediati sia potenzialmente a lungo termine, che influenzano il comportamento e la sensazione a lungo termine. Tuttavia, considerando che i bambini non sono in grado di riferire direttamente le loro sensazioni dolorose, sono necessari metodi diagnostici comportamentali e fisiologici indiretti per valutare il dolore e la sua gravità. I metodi per la rilevazione del dolore nei neonati più piccoli sembrano evidenziare una risposta importante rivolta agli stimoli dolorosi, anche se non è chiaro a quale livello del sistema nervoso centrale siano localizzate queste risposte. Molte di queste risposte possono essere mediate attraverso le vie riflesse del midollo spinale e del tronco cerebrale profondo, mentre la percezione del dolore richiede l'elaborazione corticale della stimolazione nocicettiva (dolorosa).

Un prerequisito per l'emergere della coscienza è che la connettività talamocorticale e cortico-corticale si sia sviluppata. Lo scopo della nostra indagine è stato anche quello di analizzare temporalmente la formazione delle connessioni talamocorticali che sono alla base della coscienza.

I neuroni degli organi sensoriali raggiungono la sotto-placca della corteccia cerebrale prima delle 20-22 settimane di età gestazionale e qui stabiliscono le loro connessioni terminali. La sotto-placca funge da zona di attesa e da centro di guida per le informazioni che provengono dal talamo e da altre aree del cervello. Tra la 23^a e la 30^a settimana di gestazione vi sono sostanziali crescite di assoni talamocorticali nella placca corticale della corteccia frontale, parietale somatosensoriale, visiva e uditiva e formazione delle prime sinapsi nella placca corticale profonda (Figura 2).

Nel corso degli anni, come già accennato nell'introduzione, sono state elaborate e pubblicate numerose teorie neuroscientifiche sull'origine e la natura della coscienza. Le teorie sulla coscienza e sulla mente, sviluppate nel corso degli anni, mirano a spiegare la formazione della coscienza in modi diversi e con approcci differenti. La diversità è anche evidente nel fatto che ciascuna di queste teorie pone l'accento su diversi aspetti del profilo della coerenza. A questo proposito, ad esempio, caratteristiche fenomenali come "l'esperienza del contenuto", il "com'è" della coscienza fenomenica (P-), sono gli argomenti principali delle Teorie dell'elaborazione ricorrente, sincronia, informazione-integrazione e spazio-temporale, mentre teorie come quelle dello spazio di lavoro e del pensiero di ordine superiore (GNWT e HOT) si

sono dedicate agli aspetti più cognitivi come la "consapevolezza del contenuto" o la "coscienza di accesso" (A-), collegati a funzioni come la memoria di lavoro, l'accesso o la meta-cognizione e l'attenzione dall'alto. Tuttavia, altre teorie sembrano essere meno specifiche su quale aspetto della coscienza sia da porre in attenzione, o in generale si concentrano su meccanismi di percezione non specifici, come la teoria della percezione, o sull'associazione degli stati percettivi con l'azione, la percezione del corpo-sé, le emozioni o il sé. Poiché diversi aspetti della coscienza sono focalizzati in queste teorie, come il loro *explanandum*, tutte queste ipotesi potrebbero non essere necessariamente incompatibili tra loro o escludersi a vicenda.

La diversità tra tutte queste teorie è ulteriormente amplificata dall'attenzione posta da ciascuna di esse su diverse forme di attività neurale. Molte teorie studiano l'attività correlata allo stimolo utilizzando varie misure come correlato neurale della coscienza. D'altra parte, teorie come quelle dell'elaborazione ricorrente e spazio-temporale si concentrano maggiormente sull'attività pre-stimolo o su quella dello stato di riposo, poiché quest'ultima può influenzare fortemente l'attività correlata allo stimolo e la coscienza stessa. Infine, considerando che la coscienza è già presente anche nello stato di riposo indipendentemente da qualsiasi stimolazione, attività spontanea e interazioni con le informazioni in arrivo dovrebbero essere prese in considerazione.

Conclusioni: verso una nuova bioetica

A tutt'oggi sono state formulate numerose ipotesi sulla coscienza e sulla mente e sulla creazione di connessioni cerebrali alla base di queste. Sfortunatamente, esistono ancora oggi poche evidenze in letteratura. Non ci sono studi che possano utilizzare un metodo di analisi sull'essere vivente utile per studiare il flusso e la tempistica di formazione delle connessioni cerebrali nella vita fetale o nei bambini prematuri (che, ricordiamo, vengono considerati, sino al compimento completo dell'età gestazionale, dei feti nati prematuramente).

Il concetto più importante che emerge dagli studi e dalle ipotesi e teorie analizzati, studi per la quasi totalità eseguiti su feti abortiti, e quindi frutto di analisi anatomiche e istologiche su tessuti cerebrali ancora immaturi in varie fasi d'età fetali e/o neonatali, evidenzia che, i neuroni degli organi sensoriali raggiungono la regione immediatamente sottostante (sotto-placca) della corteccia cerebrale prima delle 20-22 settimane di età gestazionale; questa regione, funge da zona di attesa e da centro di guida per le informazioni che provengono dalle strutture sottostanti (talamo e tronco cerebrale) e soprastanti (corteccia cerebrale). Tra la ventitreesima e la trentesima settimana di gestazione, vi sono sostanziali crescite



di assoni talamo-corticali nella placca corticale della corteccia frontale, parietale somatosensoriale, visiva e uditiva e formazione delle prime sinapsi nella placca corticale profonda.

Possiamo concludere che da un punto di vista neuroanatomico, è piuttosto improbabile che il bambino possa essere visto come un essere umano cosciente prima delle ventiquattro settimane di età, prima che si stabiliscano cioè le connessioni tra le regioni del talamo e quelle della corteccia cerebrale; dopo questa età, però, e quindi durante le fasi della vita fetale che giungono sino al compimento della gestazione (38-42 settimane), egli inizia la ricezione, integrazione e elaborazione delle informazioni sensitive, cioè inizia a formare quella che sarà poi conosciuta come coscienza. A favore di quest'ultima affermazione, vi sono i postulati della ITT, in quanto le informazioni devono giungere da determinate aree cerebrali e queste ultime devono essere già connesse tra di loro; ciononostante, la teoria dell'informazione quantistica, che prevede il trasferimento di quanti di energia tra differenti neuroni e/o astrociti e la generazione di qualia dai quanti e comunque la generazione di *qualia*/quanti di energia, sposterebbe, in realtà, l'origine della coscienza e della mente ai primi momenti di contatto tra differenti neuroni e/o astrociti, che genererebbero dei quanti di energia, i quali inizierebbero a espandersi all'interno dell'ambiente cerebrale ma anche all'esterno di questo ambiente, iniziando così a formare la "coscienza panpsichica". Ciò avverrebbe anche negli altri esseri viventi che influenzerebbero la genesi e l'integrazione delle nuove informazioni e così via. Tale quadro, se accettato (ma non ancora dimostrato da esperimenti), modificerebbe la nostra visione della bioetica.

Bibliografia essenziale

- AA VV. Dalla voce materna al cervello del neonato. Quaderni ACP 2007;14:188-9
- Edelman GM, Tononi G. Un universo di coscienza. Come la materia diventa immaginazione. Einaudi ed., Torino, 2000.
- Faggin F. Irriducibile. la coscienza, la vita, i computer e la nostra natura. Mondadori, 2022
- Falsaperla R, Collotta AD, Spatuzza M, et al. Evidences of emerging pain consciousness during prenatal development: a narrative review. *Neurol Sci* 2022;43(6):3523-32
- Le Doux J. The synaptic Self. How our Brain become Who We are. Viking Press, New York, 2002 [trad. it. Il Sè sinaptico, Raffaello Cortina, Milano, 2002]
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Lo sviluppo prenatale dell'uomo. Embriologia ad orientamento clinico. 10a edizione. EDRA, Milano, 2017
- Ruggieri M. Neurologia Pediatrica. Dalle Basi Biologiche alla Pratica Clinica. EDRA, Milano, 2023
- Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nature Reviews Neuroscience* 2016;17: 450-61
- Tononi G. Phi: Un viaggio dal cervello all'anima. Codice, Torino, 2017
- Tononi G, Boly M, Grasso M, et al. IIT, half masked and half disfigured. *Behav Brain Sci* 2022;Mar 23;45:e60

SCREENING E DIAGNOSI PRENATALE: OPPORTUNITÀ O ESAMI DA SUPERARE PER NASCERE?

Gregorio Serra, Giovanni Corsello

La diffusione crescente nella pratica clinica delle tecniche di sequenziamento genomico pone oggi alcune preoccupazioni intorno all'applicazione delle metodiche di indagine genetica nelle prime fasi della vita. Dibattiti su diagnosi preimpianto, donazione mitocondriale e tecniche di gene editing, hanno generato grande apprensione per le possibilità di modificare il patrimonio genetico. Numerose sono state le prese di posizione di forte critica e di condanna per la potenziale creazione dei cosiddetti designer babies, e cioè di bambini "disegnati a mano" per soddisfare le richieste dei genitori. La preoccupazione è relativa al potenziale rischio, attraverso il supporto delle nuove tecnologie, di poter selezionare specifici tratti fenotipici nei bambini.

Anche l'analisi genomica "allargata" (*genome-wide*) in ambito prenatale è oggetto di discussione e di interrogativi etici.

Le domande poste sono numerose: come disporranno i genitori del gran numero di informazioni sullo stato di salute del feto? I risultati delle indagini genetiche fetali costituiranno un'ulteriore e maggiore fonte di stress per la coppia di futuri genitori, dal momento che in tutti i feti sono rilevabili polimorfismi e/o varianti genetiche? Aumenterà il numero delle interruzioni volontarie di gravidanza? I genitori tratteranno in modo diverso il proprio figlio essendo consapevoli di una malattia genetica rilevata prima della nascita? Si ridurrà l'incidenza, o persino, scompariranno i soggetti affetti da specifici quadri patologici o disabilità? Come si adatterà il nostro sistema sanitario alle crescenti necessità di counseling genetico alle donne gravide, anche alla luce dell'attuale carenza di specialisti?

Tali questioni etiche sono già presenti e consolidate. Peraltro, le aziende che si occupano di genomica stanno già proponendo test diagnostici per un numero crescente di disordini monogenici. Prima di una presumibile rapida diffusione e disponibilità, con esami sempre più allargati e omnicomprensivi, occorre che il pediatra affronti la questione di come orientare l'implementazione delle nuove metodiche di indagine genetica prenatale.

Viene proposta una sinossi riassuntiva delle indicazioni fornite in questo ambito dalle principali società scientifiche sulle modalità di uso e di applicazione di test prenatali estesi, come ad esempio la *Whole Genome Sequencing* (WGS), e su quali informazioni andrebbero rese disponibili e comunicate ai genitori (Tabella 1).



Tabella 1. Linee guida su test genetici prenatali e in età pediatrica delle principali società scientifiche (modificata da Bayefsky et al., 2021)

Società scientifica	Documento di riferimento	Raccomandazione
American Academy of Pediatrics (AAP)	<i>Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children</i>	"Le decisioni sulla possibilità di eseguire test e screening genetici dovrebbero essere guidate dal migliore interesse del bambino"
American Society of Human Genetics (ASHG)	<i>Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents</i>	"Finché non venga accertata l'efficacia clinica di un intervento nell'infanzia, i genitori andrebbero incoraggiati a differire alla maggiore età test predittivi o in grado di identificare predisposizione per patologie a esordio in età adulta, o quanto meno posticiparli ad un'età in cui il bambino o l'adolescente abbia raggiunto un grado di maturità sufficiente per prendere parte al processo decisionale". Tuttavia, ricorrere ai test "può essere giustificato in casi specifici, quando richiesto dalle famiglie e dopo averne raccolto il consenso informato, e se le indagini diagnostiche non siano chiaramente in contrasto con il benessere del bambino".
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	<i>Statement sullo screening prenatale non invasivo delle aneuploidie</i>	"I medici dovrebbero fornire un adeguato <i>counseling</i> genetico con l'obiettivo di evitare un danno al paziente".
	Update del 2016 sullo screening prenatale noninvasivo delle aneuploidie	"Il <i>counseling</i> pre-test ... deve riguardare, oltre le sindromi di Down, Edwards e Patau, anche altre condizioni patologiche". "L'ACMG raccomanda... di informare tutte le donne gravide... della possibilità di eseguire uno screening esteso che includa le aneuploidie dei cromosomi sessuali". "L'ACMG raccomanda... di informare tutte le donne gravide circa la possibilità, in alcune circostanze, di ricorrere a NIPT per identificare anche varianti del numero di copie clinicamente rilevanti"
American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Opinione n. 410 del Comitato: questioni etiche dei test genetici	La definizione di appropriatezza di un test genetico prenatale "viene resa complessa dai possibili diversi scopi che può avere: rilevare una condizione fetale per un'interruzione di gravidanza; consentire ai genitori di prepararsi alla nascita per una migliore assistenza/accettazione di un bambino potenzialmente malato; oppure, più raramente, identificare e trattare una patologia fetale già in utero". "In gravidanze che verranno verosimilmente condotte a termine, andrebbe posta attenzione se la scelta di eseguire il test vada riservata al bambino, che potrà deciderne l'eventuale esecuzione solo dopo aver raggiunto l'età adulta". Andrebbero, tuttavia, considerate anche le preferenze di quei genitori che ritengono di non far venire al mondo bambini affetti da alcune condizioni patologiche".

Società scientifica	Documento di riferimento	Raccomandazione
<i>National Society of Genetic Counselors</i>	Test prenatali per condizioni a esordio in età adulta: la posizione della NSGC	"Qualsiasi conflitto tra il diritto dei futuri genitori di ottenere informazioni e quello del futuro bambino dovrebbe generalmente essere risolto in favore dei primi".

L'*American Academy of Pediatrics* (AAP) e l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) hanno pubblicato delle linee guida sui test genomici. Queste stabiliscono che le decisioni relative ai minori andrebbero prese sulla base del migliore interesse del bambino (*Committee on Bioethics, Committee on Genetics, AAP, ACMG Social, Ethical and Legal Issues Committee* 2013). Se questo principio viene assimilato ed esteso al feto, il concetto di migliore interesse può risultare vago. Infatti, potrebbe essere scarsamente applicabile dal punto di vista pratico e non in grado di orientare efficacemente i clinici che devono richiedere test genetici prenatali estesi (ePGT). Anche il position statement del 2015 dell'*American Society of Human Genetics* (ASHG) riconosce le difficoltà legate alla definizione di "migliore interesse". Tale documento risolve tale complessità concludendo che il ricorso ai test genetici "può essere giustificato in casi specifici, quando richiesto dalle famiglie e dopo averne raccolto il consenso informato, e se le indagini diagnostiche non siano chiaramente in contrasto con il benessere del bambino".

L'*ACMG Noninvasive Prenatal Screening Work Group* raccomanda di eseguire test prenatali non invasivi (NIPT) esclusivamente per la ricerca di aneuploidie fetali o, in alcuni casi, di variazioni del numero di copie (*copy-number variants*). Non viene suggerito il ricorso a test fetali più estesi, finché questi non saranno facilmente accessibili.

Le linee guida di bioetica dell'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), traducono l'interesse del bambino in un'indicazione a evitare l'esecuzione di test sino all'età adulta. Non suggeriscono, dunque, la tipologia di informazioni genetiche fetali a cui i genitori dovrebbero accedere o meno, né il possibile ruolo dei medici come custodi di questi dati.

Il *Public Policy Committee* della *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) ha pubblicato un documento sui test prenatali per condizioni a esordio in età adulta, il quale stabilisce che il conflitto tra i diritti dei futuri genitori ad acquisire informazioni e quelli del futuro bambino andrebbe generalmente risolto in favore dei primi.

Occorre procedere con prudenza quando si esplora la questione se esistano, dal punto di vista etico, motivi ragionevoli per limitare l'accesso dei genitori alle informazioni genetiche sul feto. A questo scopo, può risultare utile una suddivisione pratica delle informazioni genetiche in categorie.

Queste ultime sono sintetizzate in Tabella 2, distinte sulla base della rilevanza delle



condizioni (cliniche e non) identificate e della loro potenziale gravità e impatto sulla salute del futuro bambino e dei genitori.

Per ciascuno di questi scenari, il pediatra e gli altri specialisti dell'area materno-infantile sono chiamati a intervenire per fornire counseling adeguato ed efficace. Più in dettaglio, per supportare la coppia nelle scelte riproduttive, è necessario essere preparati e consapevoli dei dati genetici inerenti al feto la cui trasmissione è raccomandata alle donne gravide (categoria 1), di quelli che andrebbero proposti in modo neutrale (categoria 2), e di quelli invece la cui restituzione andrebbe scoraggiata (categoria 3).

Tabella 2. *Categorie delle informazioni genetiche proposte con le metodiche di diagnosi prenatale (modificata da Bayefsky et al., 2021)*

Categoria 1	a. Gravi condizioni cliniche associate a sofferenze significative e precoce mortalità b. Condizioni cliniche per le quali un'ampia maggioranza di donne (70%) considererebbe l'interruzione di gravidanza o la preparazione alla nascita di un bambino con bisogni speciali c. Condizioni suscettibili di trattamento in utero
Categoria 2	Condizioni cliniche per le quali una percentuale significativa di donne (superiore al 20%, ma inferiore al 70%) considererebbe l'interruzione di gravidanza o la preparazione alla nascita di un bambino con bisogni speciali
Categoria 3	a. Condizioni cliniche per cui un piccolo numero di donne (inferiore al 20%) considererebbe l'interruzione di gravidanza o la preparazione alla nascita di un bambino con bisogni speciali b. Informazioni non cliniche

Tale percorso di comunicazione/relazione consolida il suo valore e realizza pienamente la sua efficacia se si tiene conto dei 3 principali obiettivi dei test diagnostici prenatali: 1) consentono ai genitori di prepararsi ad accogliere un bambino con bisogni speciali; 2) danno l'opportunità di interrompere la gravidanza se viene rilevata un'anomalia congenita non desiderata; 3) permettono un trattamento in utero, se disponibile.

Tali metodiche hanno compiuto enormi passi in avanti nel corso degli ultimi anni. I test tradizionali, inizialmente eseguiti con metodiche invasive come amniocentesi e villocentesi, hanno lasciato il passo a quelli non invasivi (NIPT), che effettuano l'analisi del DNA fetale libero rilevato su sangue materno.

NIPT non presentano rischio di aborto, che invece hanno i test invasivi tradizionali, e un incremento della frequenza della loro applicazione può tradursi in un aumento complessivo del numero delle diagnosi genetiche prenatali. Inoltre, NIPT possono essere impiegati per sequenziare l'intero genoma fetale (test genetici prenatali estesi, ePGT).

Se da un lato la WGS prenatale può rilevare alterazioni associate a diverse condizioni variabili per gravità, età di esordio, possibilità di trattamento e rilevanza per la salute,

dall'altro la sua applicazione solleva una serie di preoccupazioni per medici e pazienti, prima fra tutte quella relativa a quali informazioni potranno essere considerate conclusive e restituite ai pazienti. Noi oggi, infatti, non conosciamo la funzione di gran parte dei geni, il che significa che i risultati estrapolati dalla WGS – sia pre- sia postnatali – sono rappresentati principalmente dalle cosiddette varianti di significato incerto. Queste ultime andrebbero comunicate ai futuri genitori?

I test genetici prenatali estesi, inclusa la WGS, porranno certamente sfide importanti, che dovranno essere lette in modo critico, discriminando ad esempio le situazioni in cui l'informazione di incerta utilità clinica non dovrà essere necessariamente restituita ai pazienti. Al contempo, ad oggi si stimano circa 10.000 malattie causate da alterazioni di un singolo gene e al crescere delle nostre conoscenze sul genoma sarà sempre più frequente identificare varianti patogenetiche anche in epoca fetale. Pertanto, con l'avanzamento delle conoscenze e della tecnologia e con costi progressivamente sempre più ridotti, è verosimile ipotizzare lo screening di un numero sempre più esteso di malattie genetiche gravi e potenzialmente fatali.

Bibliografia essenziale

- Bayefsky MJ, Berkman BE. Implementing Expanded Prenatal Genetic Testing: Should Parents Have Access to Any and All Fetal Genetic Information? *Am J Bioeth* 2022 Feb;22(2):4-22
- Regalado A. With Non-Invasive Down Syndrome Test, Illumina Sees Market in
- Sequencing the DNA of Fetuses. *MIT Technology Review*. <http://www.technologyreview.com/featured-story/513691/prenatal-dna-sequencing/>. 23 Apr 2013
- Hayden EC. Technology: The \$1000 genome. *Nature* 2014;507:294-95
- Dondorp WJ and van Lith J. Dynamics of prenatal screening: new developments challenging the ethical framework. *Bioethics* 2015;29:ii-iv
- Committee on Bioethics, Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics, and American College of Medical Genetics and Genomics Social, Ethical and Legal Issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013;131:620-2
- Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, et al. Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *American Journal of Human Genetics* 2015;97:6-21
- Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine* 2016;18:1056-65
- Committee on Ethics and Committee on Genetics, American College of Obstetricians & Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 410: Ethical issues in genetic testing. *Obstetrics & Gynecology* 2008, reaffirmed 2014;111:1495-1502
- Hercher L, Uhlmann WR, Hoffman EP, Gustafson S, Chen KM, and NSGC Public Policy Committee. Prenatal Testing for Adult-Onset Conditions: The Position of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2016;25:1139-45
- Hewison J. Psychological aspects of individualized choice and reproductive autonomy in prenatal screening. *Bioethics* 2015;29:9-18
- Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, et al. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet* 2010;375:1749-51.
- Presidenza del Consiglio dei Ministri. Comitato Nazionale per la Bioetica. Gestione degli "incidental findings" nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche. <https://bioetica.governo.it>. 17 Marzo 2016



I GRANDI PREMATURI E LE TERAPIE INTENSIVE

Roberto Aufferi, Iolanda Stirati, Camilla Gizzi

Negli ultimi anni, il progresso delle cure perinatali e intensive neonatali ha migliorato la sopravvivenza e la prognosi dei neonati estremamente pretermine, anche per età gestazionali (EG) precedentemente considerate non compatibili con la vita. L'incidenza di mortalità e di esiti gravi, sia a breve sia a lungo termine, rimane però sempre elevata, in particolare per i nati con EG inferiori alle 24 settimane (Figura 1).

L'adozione di nuove strategie terapeutiche e assistenziali, come ad esempio l'ipotermia terapeutica, ha inoltre migliorato la prognosi per i neonati a termine con encefalopatia ipossico-ischemica, tanto che le linee guida di rianimazione neonatale dell'*American Heart Association* del 2020 hanno aumentato da 10 a 20 minuti il periodo dopo il quale, in assenza attività di cardiocircolatoria spontanea nonostante rianimazione adeguata, è ragionevole considerare la sospensione delle manovre rianimatorie.

Diversi fattori, tra cui quelli menzionati, hanno contribuito all'incremento della frequenza con la quale i professionisti sanitari che operano nelle unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) si trovano ad affrontare problematiche di natura deontologica e bioetica.

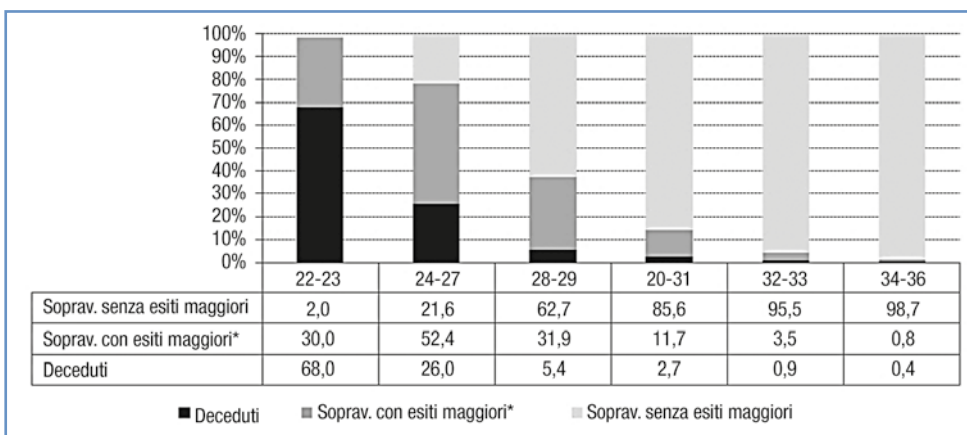


Figura 1. Esito alla dimissione per classe di EG di 10.269 nati in Italia, nel 2020, con EG 22-36 settimane. Modificata dal report INNSIN 2020

*Esiti maggiori a breve termine: displasia broncopulmonare; emorragia peri-intra-ventricolare di III-IV grado; retinopatia della prematurità di III-V grado; leucomalacia periventricolare; enterocolite necrotizzante.

Uno dei dibattiti bioetici di maggiore interesse in ambito neonatale riguarda l'assistenza ai neonati con EG estremamente basse o con patologie gravi che possano pregiudicare la qualità della vita, in particolare riguardo le decisioni di iniziare o sospendere la rianimazione e i trattamenti salvavita. In questi casi il neonatologo si trova a dover identificare il confine tra accanimento terapeutico (prolungamento di cure gravose a ogni costo) e abbandono terapeutico (desistenza immotivata delle cure intensive). Decisioni che a volte vanno prese in un brevissimo intervallo temporale e in autonomia, senza la possibilità di avere un consulto con altri colleghi o bioeticisti.

Gli orientamenti verso queste problematiche sono molteplici e differiscono non solo in base alle legislazioni e agli orientamenti bioetici generali di ciascun Paese, ma anche in considerazione della sensibilità di ciascun professionista sanitario, tanto che nel Klaus-Fanaroff's, un autorevole manuale di neonatologia, troviamo scritto: *"Come operatori sanitari che lavorano con le famiglie e i neonati ai limiti della vitalità, noi dobbiamo accettare l'incertezza. Quindi dobbiamo vivere e accettare che due neonati nati entrambi a 22^{+4/7} settimane di EG lo stesso giorno, possano non essere assistiti esattamente allo stesso modo"*.

A grandi linee possiamo distinguere gli approcci adottati per le decisioni sull'assistenza ai neonati appartenenti alla così detta "zona grigia della vitalità" in:

- 1) *approccio statistico (o basato sull'EG)*. Incentrato esclusivamente sui tassi di sopravvivenza e sopravvivenza con disabilità maggiori per EG. Adottato ad esempio in Olanda, dove le linee guide nazionali non prevedono la rianimazione e l'assistenza per i neonati con EG inferiore alle 24 settimane.
- 2) *approccio di attivismo terapeutico (o dell'attesa)*. Per il quale si dovrebbe sempre iniziare l'assistenza al neonato prematuro e continuarlo intensivamente in attesa che il neonato si "dichiari", per poi decidere in base alla possibilità di sopravvivenza se proseguire le cure intensive od orientarsi verso le "cure confortevoli". Questo è l'approccio attualmente più diffuso in Italia e negli USA.
- 3) *approccio prognostico individualistico*. Basato anch'esso sull'intraprendere sempre l'assistenza intensiva (*trial of life*), con la propensione però a sospendere ogni trattamento, inclusa la ventilazione meccanica, in caso di peggioramento clinico o nelle situazioni in cui si possa prevedere una prognosi severa con possibili esiti che compromettano la qualità della vita futura. Nel Regno Unito e in altri Paesi che adottano questo approccio viene presa in considerazione la sospensione dei trattamenti salvavita, quando questa rappresenti la migliore opzione nell'interesse del neonato (*best interest*). La decisione va comunque condivisa dall'intero team che assiste il neonato.



Nel 2006, a seguito delle riunioni di un gruppo di lavoro multidisciplinare che coinvolse le principali società scientifiche in ambito perinatale e pediatrico, venne prodotto un documento, denominato la "Carta di Firenze", che raccomandava: di offrire solo cure confortevoli, salvo in quei casi del tutto eccezionali che mostrassero capacità vitali significative, ai nati a 22 settimane di EG; di intraprendere la rianimazione per i nati a 23 e 24 settimane di EG in presenza di vitalità del neonato (presenza di sforzi respiratori spontanei, frequenza cardiaca valida, ripresa del colorito cutaneo); mentre invece veniva raccomandata la rianimazione e l'inizio delle cure intensive, per tutti i nati a 25 settimane di EG, salvo in presenza di condizioni cliniche gravemente compromesse suggestive di impossibilità alla sopravvivenza. Nella "Carta di Firenze" veniva inoltre sottolineato il diritto alle "cure confortevoli" per il neonato non sottoposto a cure intensive o in assenza di possibilità di sopravvivenza e per il quale il trattamento sia da considerare non efficace ed inutile. Si affermava inoltre il dovere da parte del neonatologo di informare i genitori sugli atti diagnostico-terapeutici, sui loro vantaggi e svantaggi e sulle possibili alternative per le cure del neonato; e il dover tenere in massima considerazione l'opinione dei genitori, pur attenendosi alle evidenze scientifiche disponibili.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), in seguito alla richiesta di una valutazione bioetica della "Carta di Firenze", si è espresso, anche se non all'unanimità, elaborando un parere pubblicato il 29 febbraio 2008 con il titolo "I grandi prematuri. Note Bioetiche".

L'estratto di alcune delle affermazioni principali di questo documento è riportato schematicamente in Tabella 1.

A breve distanza, il 4 marzo del 2008, il Consiglio Superiore di Sanità ha emanato delle "raccomandazioni per le cure perinatali nelle età gestazionali estremamente basse" dove a grandi linee venivano ribaditi i concetti precedentemente espressi dal CNB, in particolare veniva raccomandato quanto segue.

- ▶ *"Al neonato, dopo averne valutate le condizioni cliniche, sono assicurate le appropriate manovre rianimatorie, al fine di evidenziare eventuali capacità vitali, tali da far prevedere possibilità di sopravvivenza, anche a seguito di assistenza intensiva."*
- ▶ *"Qualora l'evoluzione clinica dimostrasse che l'intervento è inefficace, si dovrà evitare che le cure intensive si trasformino in accanimento terapeutico."*
- ▶ *"Al neonato saranno comunque offerte idratazione ed alimentazione compatibili con il suo quadro clinico e le altre cure compassionevoli, trattandolo sempre con atteggiamento di rispetto, amore e delicatezza."*

- 】 *“Le cure erogate al neonato dovranno rispettare sempre la dignità della sua persona, assicurando i più opportuni interventi a tutela del suo potenziale di sviluppo e della migliore qualità di vita possibile.”*

- 】 *“Fermo restando che il trattamento rianimatorio richiede decisioni immediate ed azioni tempestive e indifferibili, ai genitori devono essere fornite informazioni comprensibili ed esaustive sulle condizioni del neonato e sulla sua aspettativa di vita, offrendo loro accoglienza, ascolto, comprensione e il massimo supporto sul piano psicologico.”*

- 】 *“In caso di conflitto tra le richieste dei genitori e la scienza e coscienza dell'ostetrico-neonatologo, la ricerca di una soluzione condivisa andrà perseguita nel confronto esplicito ed onesto delle ragioni esibite dalle parti, tenendo in fondamentale considerazione, la tutela della vita e della salute del feto e del neonato.”*

Appare evidente come il parere del CNB e le raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità, qui volutamente riportati per esteso, rappresentino per gli operatori sanitari dei validi strumenti per orientarsi non solo nel contesto specifico della gestione dei neonati con EG al limite della vitalità, ma nella maggior parte dei dilemmi bioetici di comune riscontro nelle UTIN.

Il rispetto della dignità del neonato in quanto persona umana, la doverosità delle cure a tutti i neonati evitando però le cure futili e inefficaci, il diritto a cure compassionevoli quando necessario, la non eticità della sospensione delle cure straordinarie intensive sulla base della sola considerazione della probabilità di disabilità, insieme al dovere di informare e condividere le proprie decisioni con i genitori dei piccoli pazienti, sono gli orientamenti che devono guidare il neonatologo nella difficile arte dell'assistenza ai neonati critici e alle loro famiglie.

Si auspica, infine, che venga al più presto effettuata una revisione delle raccomandazioni citate, da estendere ai nati con EG più elevate, anche alla luce dei recenti progressi assistenziali e all'emergere di nuove problematiche deontologiche e bioetiche.

Tabella 1. Estratto delle affermazioni del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) espresse nel parere "I grandi prematuri. Note Bioetiche" il 29 febbraio 2008

Questione	Parere del CNB
Utilizzo dell'EG come parametro per la decisione di iniziare la rianimazione	"Il comitato ritiene che non sia possibile dare indicazioni cronologiche precise, fissando aprioristicamente una soglia sotto la quale non rianimare e sopra la quale rianimare, sempre e comunque: bisogna invece valutare caso per caso. L'imprecisione nella definizione dell'età gestazionale, l'estrema variabilità della reattività alla nascita e l'incertezza della prognosi portano a ritenere bioeticamente problematico usare tali indicatori per giustificare la sospensione delle cure."
Diritto alle cure per il neonato estremamente pretermine	"Il principio da cui bisogna partire è la doverosità di cure per chi viene al mondo e manifesti vitalità e capacità di sopravvivenza fuori dall'utero materno: i criteri che devono essere adottati per la rianimazione dei neonati sono gli stessi che si adottano per la rianimazioni di bambini e di adulti"
Assistenza al neonato pretermine vs accanimento terapeutico	"Il Comitato ritiene che non si debba rianimare un neonato estremamente prematuro, quando questa pratica assuma l'obiettivo carattere di accanimento terapeutico. Ritiene altresì, però, che non si possa qualificare accanimento terapeutico il mero fatto che un neonato prematuro venga subito sottoposto a cure intensive al momento della nascita." "L'immediata assistenza è pertanto da ritenersi eticamente doverosa, la sospensione giustificata solo in caso di accanimento." "La futilità del sostentamento meccanico è giustificata quando la prognosi è infausta e le cure gravose in termini di sofferenza per il neonato."
Cure confortevoli	"La sospensione delle cure, in caso di accanimento, va sempre accompagnata a cure ordinarie confortevoli o cure palliative."
Sospensione delle cure intensive sulla base della probabilità di disabilità	"La sospensione di cure straordinarie intensive sulla base della considerazione della probabilità di disabilità, che per quanto grave sia compatibile con la vita, non è considerata eticamente e giuridicamente giustificabile nell'orizzonte della dignità della vita umana."
Comunicazione e condivisione delle decisioni con i genitori	"Risulta di particolare problematicità la comunicazione ai genitori di tali situazioni: esiste un dovere da parte del medico di informare (rispettando, compatibilmente con l'urgenza, la gradualità nella capacità di comprensione) e il diritto dei genitori di essere informati in modo corretto e compiuto. L'obiettivo bioetico è giungere ad una decisione condivisa tra medico e genitori, anche mediante un'adeguata preparazione dei genitori all'evento (laddove possibile, con supporto psicologico)."

<p>Scelta della decisione di attivare o sospendere le cure in caso di conflitto tra medico e genitori</p>	<p>“Nel caso di conflitto, è il medico che deve esprimere una valutazione sulla base di parametri medici clinici obiettivi. Se la decisione relativa alla attivazione o sospensione di cure dipendesse dalla valutazione soggettiva dei genitori ne deriverebbe una condizione di ingiustizia, in quanto neonati con situazioni critiche analoghe potrebbero avere un diverso trattamento.” “È da ritenere infatti che non abbia consistenza né deontologica, né etica, né giuridica l’ipotesi secondo la quale ogni forma di trattamento e di rianimazione dei neonati prematuri debba essere attivata dai medici solo a partire da un parere positivo della madre e del padre.”</p>
<p>Necessità di assenso dei genitori in caso di terapie sperimentali</p>	<p>“È altresì opinione del Comitato che i genitori vadano sempre tenuti al centro delle decisioni in merito al processo curativo posto in essere a carico dei loro neonati prematuri e che i genitori, nel caso vengano praticate al neonato terapie sperimentali, siano sempre chiamati a formulare un assenso vincolante.”</p>
<p>Necessità di supporto psicologico, etico e spirituale ai genitori durante e dopo il ricovero</p>	<p>“Il Comitato raccomanda che nel Sistema sanitario nazionale venga potenziato nelle unità funzionali di neonatologia il supporto ai genitori, sotto il profilo psicologico, etico e spirituale, in particolare nelle circostanze, evidentemente drammatiche, in cui si prendono decisioni nei confronti dei neonati estremamente prematuri. Tale particolare supporto deve continuare oltre che sul piano psicologico anche su quello socio-assistenziale, anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero.”</p>
<p>Pratica dell’aborto tardivo (L.194/1987), alla luce della accertata sopravvivenza dei neonati con 22 settimane di EG</p>	<p>“Il Comitato, infine, rileva come l’ormai accertata, anche se statisticamente limitata, possibilità di sopravvivenza di neonati giunti alla ventiduesima settimana di gestazione imponga un profondo ripensamento in ordine alle modalità comunemente usate per le pratiche di aborto tardivo, che a norma della L. 194/1978 devono sempre essere poste nel rispetto delle condizioni espressamente indicate dalla legge stessa, in modo cioè da salvaguardare in ogni caso la possibilità di vita del feto al di fuori dell’utero materno.”</p>



Bibliografia essenziale

- Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA* 2022;327(3):248-63
- Report dell'Italian Neonatal Network della Società Italiana di Neonatologia (INNSIN) – Anno 2020. A cura del comitato scientifico INNSIN: Roberto Bellù, Domenico Di Lallo, Adele Fabiano, Francesco Franco, Luigi Gagliardi, Daniela Turoi. Accessibile online all'URL <https://www.innsin.it/documenti/Report2020.pdf>
- Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, on behalf of the Neonatal Life Support Collaborators. Neonatal life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2020;142(suppl 1):S185–S221
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Presidenza del Consiglio dei Ministri. I grandi prematuri. Note Bioetiche. 29 febbraio 2008. Accessibile online all'URL https://bioetica.governo.it/media/3122/p80_2008_grandi_prematuri_it.pdf
- La Carta di Firenze. Raccomandazioni per le cure perinatali nelle età gestazionali estremamente basse. (22-25 settimane). Accessibile online all'URL http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_752_allegato.pdf
- Decisioni etiche e cure palliative - EFCNI - European Standards of Care for Newborn Health. <https://newborn-health-standards.org/standards/standards-italian/decisioni-etiche-e-cure-palliative/>
- “Lezione 11: etica e cure alla fine della vita”. In: Gary M. Weiner. Manuale di Rianimazione Neonatale 8a ed., Antonio Delfino Editore, Roma 2022, pp. 265-278
- McGuirol J, Murray PD, Fanaroff JM. “Questioni etiche”. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM. Klaus e Fanaroff's. Cure del neonato ad alto rischio 7a ed., pp. 447-452. Roma, Antonio Delfino Editore 2020
- Verweij EJ, De Proost L, Hogeveen M, et al. Dutch guidelines on care for extremely premature infants: Navigating between personalisation and standardization. *Semin Perinatol* 2022;46(2):151532
- Wilkinson DJ, Bertaud S. End of life care in the setting of extreme prematurity - practical challenges and ethical controversies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2023 Apr 21:101442.
- Consiglio Superiore di Sanità. Raccomandazioni per le cure perinatali nelle età gestazionali estremamente basse. 4 marzo 2008. Accessibile online all'URL https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_771_allegato.pdf

LE TERAPIE... FIN DOVE SPINGERSI

Renzo Pegoraro

Nuove possibilità e nuove sfide

I progressi della medicina, anche in campo pediatrico, permettono di avere terapie sempre più efficaci per un più ampio spettro di malattie e di condizioni cliniche. Nuovi farmaci e lo sviluppo di tecnologie sofisticate inducono a spingersi sempre oltre, a tentare interventi talvolta assai complessi e incerti, per guarire o almeno rallentare l'evoluzione delle malattie. Emblematiche in tal senso sono le terapie intensive, le possibilità offerte dai trapianti d'organo e di tessuti, le nuove terapie oncologiche, i trattamenti per gravi patologie neuromuscolari. Tutto ciò porta a successi terapeutici che spostano sempre più in là il limite di accettazione dell'inguaribilità, dell'impossibilità ad arrestare il declino verso la morte.

In ambito pediatrico, vista la giovane età e le risorse psico-fisiche che il paziente di solito ha, è in qualche modo inevitabile una certa insistenza per cercare di salvare un bambino malato, per rallentare una patologia cronico-degenerativa e quindi provare anche qualcosa di innovativo o in fase di sperimentazione (vedi ad esempio l'"uso compassionevole" di farmaci, cioè trattamenti ancora in studio e non validati). Sono sfide che sorgono frequentemente e che interpellano l'équipe curante, i genitori, il bambino/a stesso. Nel caso del minore ci sono condizioni particolari che necessitano di attenta valutazione per definire la ricerca del miglior interesse del bambino, il suo coinvolgimento attivo a seconda della sua maturità e il ruolo dei genitori.

Né accanimento clinico né abbandono

In letteratura medica, ma anche etica e giuridica e nei mass media, si usa spesso l'espressione "accanimento terapeutico", terminologia che si tende ad abbandonare per una certa contraddizione dei termini (accanimento risuona negativamente, mentre terapia è un concetto positivo).

Oggi si preferisce parlare di "accanimento clinico" od "ostinazione irragionevole", come sostiene lo stesso Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) nella sua mozione del 30 gennaio 2020. Infatti in tale documento si dice *"Pertanto, il Comitato ha preferito l'espressione «accanimento clinico». E con tale espressione indica l'inizio di trattamenti che si presumono inefficaci o la prosecuzione di trattamenti divenuti di documentata inefficacia in relazione all'obiettivo di cura della persona malata o di miglioramento della sua qualità di vita (intesa come benessere) o tali da arrecare al paziente ulteriori sofferenze e un prolungamento precario e penoso della vita senza ulteriori benefici"*.



Forse ancora migliore appare la definizione contenuta nel Codice di Deontologia Medica: *“Il medico, tenendo conto delle volontà espresse dal paziente o dal suo rappresentante legale e dei principi di efficacia e di appropriatezza delle cure, non intraprende né insiste in procedure diagnostiche e interventi terapeutici clinicamente inappropriati ed eticamente non proporzionati, dai quali non ci si possa fondatamente attendere un effettivo beneficio per la salute e/o un miglioramento della qualità della vita”* (art. 16).

Anche Papa Francesco, nel messaggio al convegno della *World Medical Association* del 2017 così si esprime: *“Gli interventi sul corpo umano diventano sempre più efficaci, ma non sempre sono risolutivi: possono sostenere funzioni biologiche divenute insufficienti, o addirittura sostituirle, ma questo non equivale a promuovere la salute. Occorre quindi un supplemento di saggezza, perché oggi è più insidiosa la tentazione di insistere con trattamenti che producono potenti effetti sul corpo, ma talora non giovano al bene integrale della persona”*. Alla luce di tutto ciò si pone la responsabilità dei vari soggetti coinvolti per evitare ogni forma di ostinazione clinica, cioè di trattamenti di oggettiva inefficacia, sproporzionati, che provocano più disagi e sofferenze che benefici. Per valutare la sproporzione occorre un’attenta analisi dei dati clinici, della presenza di dolore e sofferenza, del vissuto e del parere del minore, se possibile, della opinione dei genitori (o di eventuale tutore o legale rappresentante).

In prospettiva operativa, di solito appare più “semplice” non iniziare un nuovo trattamento farmacologico o un sostegno tecnologico che risultino una forma di ostinazione clinica; risulta più “difficile” sospendere un trattamento o dispositivo che, se prima era giustificato, ora risulti non più proporzionato. L’astensione o la sospensione, se rispettati i criteri etico-clinici di tutela della dignità del bambino e del suo miglior interesse, evitando forme di ostinazione clinica, nel costante dialogo con i genitori per decisioni condivise, non significano abbandono, né omissione, né, all’estremo, una forma di eutanasia. Non si trascura il bambino, né si determina la sua morte (eutanasia), ma si accetta che la morte avvenga. Lo stesso Catechismo della Chiesa Cattolica, al n. 2278 dice: *“L’interruzione di procedure mediche onerose, pericolose, straordinarie o sproporzionate rispetto ai risultati attesi può essere legittima. In tal caso si ha la rinuncia all’«accanimento terapeutico».* *Non si vuole così procurare la morte: si accetta di non poterla impedire. Le decisioni devono essere prese dal paziente, se ne ha la competenza e la capacità, o, altrimenti, da coloro che ne hanno legalmente il diritto, rispettando sempre la ragionevole volontà e gli interessi legittimi del paziente”*. Si tratta di realizzare un buon, competente, completo accompagnamento del bambino e dei suoi genitori, attraverso adeguate, precoci, simultanee cure palliative.

Superare la strategia della negazione e del controllo, per realizzare un vero accompagnamento

L'approccio medico, condizionato dalla cultura attuale e spesso sotto la pressione dei genitori emotivamente coinvolti in situazioni difficili e sofferte, tende spesso alla "strategia" della negazione e del controllo del morire. Nel caso della negazione, si rifiuta in tutti i modi di accettare il decorso inesorabile di una malattia, scivolando facilmente verso forme di accanimento clinico. La cosiddetta "fase terminale", il tempo che sta andando verso la fine, viene come "mascherato" dal fare tutto ciò che aveva un senso prima, senza condividere un tempo di vicinanza, sollievo, conforto, "preparazione". Si pretende dalla medicina di "controllare", di "spostare" più in là possibile la morte. D'altra parte, nella logica della negazione e del controllo, si corre il rischio di non riconoscere alcun senso al "tempo del morire", interpretato solo come sofferenza e un subire passivamente l'avvicinarsi della morte; si pretende di "controllare" con la medicina la stessa morte, anzi di determinarla, cadendo nella pratica dell'eutanasia, cioè di morte provocata su richiesta del paziente, se capace, o dei genitori, se minore. Ma di fronte a questa "strategia", viene sempre più avanzata la proposta di un vero accompagnamento, frutto dell'accettazione del limite della condizione umana e della medicina stessa, attivando tutte le risorse disponibili per continuare a prendersi cura del bambino malato, anche quando non si può guarire, alleviando il dolore e offrendo sostegno psicologico e spirituale.

Lo sviluppo delle cure palliative, anche in ambito pediatrico, offre una risposta integrata, personalizzata, per accompagnare un bambino in tale percorso, con particolare attenzione alla sua fragilità, bisogno di protezione, di vicinanza, di sollievo di ogni disagio e sofferenza.

Ma anche gli stessi genitori hanno bisogno di sostegno e accompagnamento, per accettare la "perdita di un figlio/a", ed essere capaci di stargli vicino, continuando a confortare, ascoltare, accarezzare. L'équipe curante, multidisciplinare, è chiamata a un costante dialogo, comunicazione, coinvolgimento dei genitori, perché tutta la famiglia sia partecipe alle decisioni, alle cure, alla elaborazione del lutto.

L'importanza del Comitato di etica clinica

La citata mozione del CNB raccomanda l'istituzione di Comitati per l'etica clinica, interdisciplinari, con ruolo consultivo e formativo per favorire la valutazione della complessità e difficoltà di certe decisioni. In effetti, le questioni del limite da definire, su quanto spingersi negli sforzi terapeutici, quando "arrendersi" e iniziare un percorso "palliativo", sono tante volte difficili da risolvere.



È da ribadire l'importanza della relazione, della comunicazione, del dialogo tra l'équipe curante e i genitori, per una corretta e completa informazione sulla condizione clinica, le possibili soluzioni terapeutiche, le probabilità di successo, il rapporto tra disagi/rischi e benefici. Anche il bambino/a va coinvolto, in base alla maturità, cercando insieme i tempi per una sua attiva partecipazione e per il suo consenso.

In effetti, la legge n. 219 del 2017, all'art. 3 afferma: *"La persona minore di età o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione, nel rispetto dei diritti di cui all'articolo 1, comma 1. Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà. Il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità."*

La prospettiva da cercare è quella di un'alleanza terapeutica tra tutti i soggetti coinvolti per definire insieme fino a che punto spingersi. Può accadere che i genitori insistano su terapie "ostinate" in modo irragionevole, che l'équipe considera inappropriate. La legge sopra citata ricorda che: *"il paziente non può esigere trattamenti sanitari contrari a norme di legge, alla deontologia professionale o alle buone pratiche clinico-assistenziali; a fronte di tali richieste, il medico non ha obblighi professionali"*. Ciò vale anche per il rappresentante legale di un minore.

Al contrario, può succedere che i genitori rifiutino le cure proposte dall'équipe. Nel caso di terapie adeguate ed essenziali, sarà necessario uno sforzo dell'équipe per spiegare e convincere sull'opportunità che offrono. In caso di insanabile disaccordo, sarà utile il ruolo del comitato di etica clinica, per un parere motivato, non vincolante, che aiuti l'équipe e i genitori a riflettere e a decidere. E come *extrema ratio* è previsto il ricorso al giudice (vedi legge 219/2017). Ma anche la possibile "insistenza" dell'équipe va ben analizzata, in base alla possibile efficacia, l'incertezza sui risultati, un poco valutabile rapporto rischi/benefici; per cui la proposta dell'équipe, aumentando le incertezze, può lasciare maggior spazio alla posizione dei genitori, cercando comunque di arrivare a una decisione condivisa. E questo prevede un confronto costruttivo tra genitori ed équipe per definire una pianificazione condivisa delle cure (legge 219/2017, art. 5).

Qualora si ipotizzasse un approccio sperimentale, secondo le modalità scientifiche previste, di un nuovo farmaco o di un dispositivo medico, va presentata con precisione e trasparenza tale possibilità, con una completa e adeguata informa-

zione per il consenso dei genitori ed eventuale assenso del minore. È il campo della sperimentazione pediatrica, già ben regolamentato da un punto di vista etico e giuridico, con la responsabilità vincolante di specifici comitati etici per la sperimentazione.

Bibliografia essenziale

- Benini F, Ferrante A, Facchin P. Le cure palliative rivolte ai bambini. Quaderni ACP 2007;14(5): 213-217
- Catechismo della Chiesa Cattolica. Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano, 1997 (ultima versione)
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione Accanimento clinico o ostinazione irragionevole dei trattamenti sui bambini piccoli con limitate aspettative di vita, 30 gennaio 2020
- Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia medica, 2014
- Legge n. 219/2017 ("Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento")
- Legge n. 38/2010 ("Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore")
- Palazzani L. L'etica e i limiti dei trattamenti, in: Semplici S. (a cura di), Pediatria e bioetica, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2019, pp. 125-134.
- Papa Francesco, Messaggio ai partecipanti al Meeting Regionale Europeo della World Medical Association sulle questioni del "fine-vita", 7 novembre 2017 (https://www.vatican.va/content/francesco/it/messages/pont-messages/2017/documents/papa-francesco_20171107_messaggio-monspaglia.html)
- Pegoraro R. Valori morali e responsabilità nell'assistenza alla persona che muore. In: Consulta per la Pastorale della Salute, La famiglia nell'esperienza della sofferenza, Gregoriana Libreria Editrice, Padova 2007, pp. 69-80.



LA TERAPIA GENICA NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE RARE: VANTAGGI, LIMITI E IMPLICAZIONI BIOETICHE

Agata Polizzi, Giuseppa Maria Stella, Antonino Gulino

Le malattie rare sono un gruppo eterogeneo di quasi 10.000 condizioni per lo più di origine genetica, a esordio in età pediatrica, con decorso cronico e disabilitante e ad alta complessità assistenziale. In più del 90% delle malattie rare non si dispone di una terapia patogenetica risolutiva e i programmi di trattamento si basano essenzialmente su terapie di supporto con effetti spesso poco rilevanti sulla storia naturale della malattia. La terapia genica (TG) rappresenta una strategia innovativa e promettente nel panorama delle malattie rare tanto da occupare nel mondo della ricerca un posto sempre di maggiore rilievo. La TG si fonda sulla possibilità di fornire all'organismo malato una copia corretta del gene difettoso responsabile di malattia o provvedere l'organismo stesso di un gene che compensi il malfunzionamento del gene difettoso.

Attraverso particolari vettori virali, capaci di infettare le cellule all'interno dei nuclei delle cellule bersaglio, in questo caso provenienti dalla persona con una specifica malattia rara, vengono quindi veicolate le informazioni genetiche corrette che si integrano in tal modo nel corredo genetico della cellula "trattata". Da questo momento, quest'ultima si replicherà con il patrimonio genetico modificato recante la correzione, trasmettendola alle cellule figlie discendenti che erediteranno la funzione biologica ripristinata. Dei vettori virali utilizzati, vi sono varianti artificiali creati in laboratorio che è possibile orientare verso la "scelta" di un particolare organo, destinando la procedura all'organo "malato" in cui è necessario far esprimere il loro contenuto genomico terapeutico (ad esempio fegato, cuore, muscolo, ecc.).

La TG comporta l'applicazione di sofisticate tecniche di ingegneria molecolare: se ne distingue una detta *ex vivo* in cui la correzione avviene al di fuori dell'organismo, cioè le cellule target da correggere sono estratte, in genere dal sangue o dal midollo osseo, messe a contatto con il vettore e, una volta ingegnerizzate, reinfuse nel torrente circolatorio del paziente.

Nella procedura *in vivo*, invece, il vettore viene somministrato direttamente nell'organismo, a livello d'organo, per esempio nel sangue, nell'occhio o nel liquor per raggiungere il sistema nervoso o gli altri organi bersaglio.

La TG, considerata un farmaco a tutti gli effetti e già approvata per alcune ma-

lattie rare dagli enti regolatori nell'Unione europea (EMA) e negli USA (FDA), è quindi un approccio di cura personalizzato nell'ambito di una medicina di precisione, essendo il vettore virale progettato su misura in riferimento alla condizione/individuo.

Attualmente, la TG è disponibile già sul mercato europeo per alcune malattie rare quali il deficit di adenosindeaminasi (ADA-SCID) (immunodeficienza primitiva per la quale vi è stata nel 1990 la prima sperimentazione clinica con TG, la leucodistrofia metacromatica e l'atrofia muscolare spinale.

Per altre condizioni rare come per la retinite pigmentosa, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la distrofia muscolare di Duchenne, la talassemia, il deficit di neurotrasmettitori, la mucopolisaccaridosi 1 e 6 e altre malattie lisosomiali, sono in corso ulteriori studi per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine delle TG nell'uomo.

In alcuni casi, purtroppo, la TG è stata responsabile di decorsi molto sfavorevoli della malattia genetica trattata, causando complicanze anche letali. Sono state tali evidenze oltre alle considerazioni su altri limiti tecnici di tale terapia, a portare le sperimentazioni verso un progressivo cambiamento del paradigma, orientando la ricerca verso tecniche che introducessero non tanto un gene terapeutico in un nuovo *locus*, quanto piuttosto la possibilità di correggere l'anomalia genetica *in situ*.

Si è così gradualmente giunti al riposizionamento di una particolare tecnica di TG che ha trovato solo in tempi recenti applicazione in ambito clinico: l'**editing genomico**. Consiste nella possibilità di modificare e correggere geni difettosi senza fornire una copia sana del gene dall'esterno, come invece realizzato con i vettori virali prima descritti, e di poter modificare simultaneamente più punti del genoma, avendo in tal modo un potenziale d'applicazione terapeutico anche su malattie causate da mutazioni in più geni.

Tale nuova tecnologia, derivata dall'antico sistema di difesa immunitaria da parte di batteri, consente di apportare modifiche specifiche, anche a singoli nucleotidi, nel DNA di un qualsiasi organismo vivente. Una delle tecniche più comuni utilizzate per l'editing genomico è il CRISPR-Cas9 (dall'inglese: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), cioè sequenze geniche che si ripetono a intervalli regolari. A CRISPR si lega il segmento Cas9 con la proteina enzimatica omonima che agisce come una "forbice molecolare", tagliando il DNA in posizioni specifiche. Attraverso un RNA guida, infatti, l'enzima Cas9 viene indirizzato verso la sequenza di DNA che si desidera modificare. Il processo di *editing* genomico consente quindi, al pari dell'editing redazionale di una bozza di testo, la rimozione, l'inserimento o la modifica di specifici segmenti di DNA per eliminare



i difetti formali e di contenuto presenti nel genoma. Autrici della scoperta sono state le ricercatrici Emmanuelle Charpentier (*Max Planck Unit for the Science of Pathogens*, Berlino) e Jennifer A. Doudna, (*University of California, Berkeley*) alle quali nel 2020, proprio per lo “sviluppo di un metodo di editing genomico” basato su CRISPR, è stato assegnato il premio Nobel per la Chimica.

Rispetto alla TG di approccio tradizionale, l'editing genomico, oltre a offrire una soluzione terapeutica precisa e mirata in malattie in cui non vi è una valida terapia alternativa, appare come una promettente terapia avanzata tanto da stimolare l'inizio di diverse sperimentazioni che ne ampliano, in un futuro già presente, le applicazioni in ambito terapeutico sia per malattie monogeniche sia per condizioni poligeniche complesse. Anche per l'editing genomico vi è la duplice possibilità di una terapia *ex vivo*, dimostratasi efficace specie per malattie ematologiche e per l'immunoterapia oncologica (mieloma multiplo, melanoma e alcuni sarcomi). Intorno al 2010 sono state pioneristiche le sperimentazioni riguardanti l'utilizzo di CRISPR ai fini terapeutici nelle emoglobinopatie β (anemia a cellule falciformi e talassemia) mediante somministrazione *ex vivo* nelle cellule staminali pluripotenti dei pazienti, modificate e successivamente re-infuse. Risale al 2020 il primo paziente italiano con β -talassemia che ha ricevuto la terapia sperimentale. I risultati incoraggianti sono stati pubblicati recentemente.

La manipolazione genomica *in vivo*, per la quale vi sono complessivamente meno studi rispetto a quella *ex vivo*, comporta il superamento del limite all'accessibilità dell'organo bersaglio dell'editing genomico. Recenti approcci di editing genomico *in vivo* riguardano ad esempio l'amaurosi congenita di Leber, malattia monogenica causa di cecità in età infantile, con somministrazione intra-retinica del sistema CRISPR-Cas9.

Nell'insieme, anche il processo di trasferimento dalle evidenze precliniche a studi clinici rimane non privo di questioni ancora aperte per l'utilizzo della tecnologia CRISPR-Cas9 nel trattamento di alcune malattie genetiche e non, quali ad esempio la distrofia muscolare di Duchenne, la fibrosi cistica, malattie del fegato, metaboliche, tumori e malattie infettive.

Nel tempo sono state sperimentate diverse tecniche di editing con CRISPR e ne sono derivate diverse considerazioni su rischi e prospettive future. In linea generale, una delle principali incognite è rappresentata dalla possibilità di effetti non intenzionali delle modifiche genetiche. Le modifiche apportate

dall'editing genico potrebbero avere infatti conseguenze impreviste sulle funzioni cellulari o provocare nuove mutazioni. Questa incertezza genera preoccupazioni sulla sicurezza dell'approccio, data anche l'imprevedibilità degli effetti a lungo termine. Si chiamano effetti *off-target* della terapia e si osservano in più del 50% delle sperimentazioni, così come morte cellulare per processi di apoptosi da danno del DNA e immuno-tossicità.

Dal consenso informato alla correzione genica non terapeutica

Già nel 1972, quasi 20 anni prima degli iniziali studi clinici sulla TG, Theodore Friedman propose una serie completa di criteri etico-scientifici che avrebbero dovuto essere implementati per guidare lo sviluppo e l'applicazione clinica delle tecniche di TG in futuro. Lo strumento più importante per garantire la protezione del paziente dai rischi degli esperimenti clinici, aspettative non realistiche e potenziali conflitti di interesse dello sperimentatore, è un'accurata e completa divulgazione dei potenziali rischi e benefici tramite un documento di consenso informato ben redatto.

Il consenso informato garantisce che i pazienti siano pienamente informati riguardo ai potenziali benefici, rischi e implicazioni etiche associate alla terapia genetica; inoltre, sottolinea l'importanza della libertà di scelta e dell'autonomia del paziente nel prendere decisioni consapevoli riguardo al proprio trattamento genetico.

Attraverso tale importante documento, il paziente può valutare attentamente i rischi e i benefici, tenendo conto dei propri valori personali, delle preferenze individuali e del contesto sociale in cui si trova. È possibile affermare che questo rappresenti un pilastro fondamentale soprattutto nell'etica della terapia genetica, in quanto assicura che gli individui siano partecipi del processo decisionale e che il loro diritto alla conoscenza e all'autodeterminazione riguardo alla propria salute e al proprio patrimonio genetico sia pienamente garantito.

I problemi di comprensione relativamente ai rischi e benefici legati alla procedura della terapia genetica sono una preoccupazione significativa, in particolare se il paziente è un bambino o ha una disabilità intellettiva lieve o un significativo disagio psicologico.

In queste circostanze sono necessari materiali di informazione personalizzati e un'attenta valutazione delle dinamiche familiari, per supportare decisioni quanto più consapevoli possibili e per prevenire la presenza di coppie di genitori disperati, disposte ad accettare rischi significativi a nome della guarigione del bambino, sulla base di una motivazione fuorviata.



Un'ulteriore questione bioetica riguarda i criteri di selezione per il reclutamento degli individui da trattare mediante l'editing genico e la terapia genetica sin dalle fasi di sperimentazione.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e sul razionale clinico, il ricorso alla TG è confinato ad alcune forme di una stessa malattia rara. Per esempio, la terapia genica per la leucodistrofia metacromatica è prescritta per i bambini con le forme tardo-infantile o giovanile-precoce che ancora non abbiano manifestato i segni clinici della malattia e per quelli con la forma giovanile precoce che siano ancora in grado di camminare in modo indipendente e non abbiano ancora presentato un declino delle capacità cognitive.

Ciò solleva interrogativi sulla giustizia distributiva e sulla possibilità di creare disparità nell'accesso alle terapie, considerando che trattamenti genetici, oltre a essere onerosi per il servizio pubblico, non sono disponibili per tutti i pazienti.

La terapia genica potrebbe creare una divisione tra coloro per i quali vi è l'indicazione alla somministrazione e coloro che non possono, creando così una frattura tra i malati, basata su caratteristiche genetiche. Questo potrebbe danneggiare gravemente il tessuto stesso della società, minando i principi di uguaglianza e solidarietà che costituiscono la base della convivenza umana.

Al di là dell'impiego in ambito terapeutico, altre valutazioni di ordine bioetico riguardano la possibilità di utilizzare l'editing genico per modificare tratti non patologici e i test genetici per scopi ben lontani dalla semplice prevenzione delle malattie. Ad esempio, si potrebbero apportare modifiche genetiche per migliorare le caratteristiche fisiche o cognitive di un individuo, ponendo come giustificazione principale un innalzamento della qualità di vita di quest'ultimo.

Protagonisti di una vicenda che ha sollevato questioni rilevanti sulla possibilità di modificare il genoma umano degli embrioni al fine di ottenere un presunto miglioramento dello stato di salute dell'individuo, sono stati gli esperimenti di He Jiankui, condotti nel 2018. Il ricercatore cinese è responsabile di avere utilizzato, per primo al mondo, l'editing genomico su embrioni umani (i cosiddetti CRISPR-*babies*), non per fini terapeutici, ma con lo scopo di far nascere bambini geneticamente modificati. Ne è seguita una condanna per pratica medica illegale a 3 anni di reclusione e un'ammenda economica oltre al divieto di lavorare nell'ambito della medicina riproduttiva. Le sperimentazioni condotte, nonostante l'acceso dibattito che ne è scaturito sin da subito per le implicazioni scientifiche ed etiche, hanno ufficialmente portato alla nascita di tre bambini geneticamente modificati. I reati contestati sono stati violazione consapevole

delle norme cinesi sulla fecondazione medicalmente assistita e contraffazione del certificato di aderenza ai principi etici della sperimentazione, necessario per la conduzione dello studio e il reclutamento dei volontari.

L'accaduto ha portato all'istituzione nel 2019 della WHO *Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing* composta da un gruppo di esperti mondiali e multidisciplinari per esaminare le sfide scientifiche, etiche, sociali e legali associate all'editing del genoma umano (sia somatico che germinale).

La manipolazione genetica innalza dunque interrogativi profondi sulla responsabilità umana e sui limiti etici che dovremmo imporre alle nostre azioni. L'idea di modellare i tratti genetici, sulla scia degli esperimenti di He Jiankui, secondo le nostre preferenze personali apre la strada a scenari in cui la vita umana può essere progettata, modificata e ottimizzata secondo un'immagine ideale preconcepita. Tuttavia, bisogna ponderare attentamente il pericolo che si corre quando si varcano certi confini. Il rischio più immediato e tangibile riguarda l'alterazione dell'equilibrio naturale della vita umana e l'instaurarsi di disuguaglianze sociali.

Cosa succederebbe se cercassimo di creare individui "perfetti" secondo i nostri parametri, eliminando ogni possibile difetto? In che modo ciò influirebbe sulla diversità umana e sulla nostra stessa umanità? La ricerca di un'iper-perfezione genetica potrebbe portare a una società in cui la varietà, la diversità e l'unicità degli individui vengono sacrificate sull'altare di un'illusoria perfezione. Pertanto, è essenziale che la terapia genica sia condotta con una rigorosa attenzione agli aspetti etici.

Ciò solleva preoccupazioni etiche riguardo alla creazione di disuguaglianze e all'apertura di un "pendio scivoloso" verso la modifica genetica non terapeutica.

Il proliferare di società che offrono test genetici direttamente ai privati cittadini ha creato un'altra serie di possibili impieghi di queste tecnologie, molti dei quali illegali ma non facilmente perseguibili dal punto di vista penale. Per quanto improbabile possa sembrare ai non addetti ai lavori, questo tipo di analisi senza consenso degli interessati è tecnicamente possibile già ora, a partire da quantità minute di campioni biologici, facilmente reperibili per esempio da un mozzicone di sigaretta o da un bicchiere usato. Ovviamente, la maggior parte di questi comportamenti è vietata per legge. Per esempio, negli Stati Uniti il *Genetic Information Non Discrimination Act* (GINA) ha proibito già dal 2010, alle compagnie assicurative di richiedere test genetici prima della sottoscrizione di una polizza sanitaria.

Gli interrogativi riguardano soprattutto quindi la possibilità di ricadere nel rischio



etico che gli umani diventino oggetto di sperimentazione senza il loro consenso effettivo, e che si ponga una decisione definitiva sul futuro di questi ultimi, negando loro il diritto di un “futuro aperto”.

L'editing genico e la terapia genica offrono nuove speranze nel trattamento delle malattie rare, consentendo la correzione diretta, delle mutazioni genetiche responsabili di queste condizioni. Tuttavia, essi sollevano anche importanti questioni bioetiche che richiedono un'attenta considerazione. È fondamentale condurre ricerche approfondite sugli effetti a lungo termine delle modifiche genetiche, nonché affrontare le questioni di equità nell'accesso alle terapie. L'editing genico rappresenta un campo promettente, ma deve essere guidato da principi etici solidi per garantire il beneficio di tutti e il rispetto dei valori umani fondamentali.

Bibliografia essenziale

- Armstrong N, Olaye A, Noake C, Pang F. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. *Orphanet J Rare Dis* 2023;29;18:248
- Bhardwaj S, Kesari KK, Rachamalla P, et al. CRISPR/Cas9 gene editing: New hope for Alzheimer's disease therapeutics. *Journal of Advanced Research* 2022;40:207-21
- Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, Yates F, et al. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *The Journal of Gene Medicine* 2001;3:201-6
- Delhove J, Osenk I, Prichard I, Donnelley M. Public Acceptability of Gene Therapy and Gene Editing for Human Use: A Systematic Review. *Human Gene Therapy* 2020;31:20-46
- Farrelly C. How should we theorize about justice in the genomic era? *Politics and the Life Sciences* 2001;40:106-25
- Friedmann T. Principles for Human Gene Therapy Studies. *Science* 2000;287:2163-5
- Holtug N. Altering Humans—The Case For and Against Human Gene Therapy. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 1997;6:157-74
- Kaspar RW, Wills CE, Kaspar BK. Gene therapy and informed consent decision making: nursing research directions. *Biol Res Nurs* 2009;11:98-107
- Karimian A, Gorjizadeh N, Alemi F, et al. CRISPR/Cas9 novel therapeutic road for the treatment of neurodegenerative diseases. *Life Sciences* 2020;259:118165
- Manzini A, Vitiello L. La medicina predittiva e il dibattito etico sui test genetici. In Manzini e Vitiello (A c. Di), *Questioni di vita: Introduzione alla bioetica*. FrancoAngeli ed, 2019
- Memi F, Ntokou A, Papangelis I. CRISPR/Cas9 gene-editing: Research technologies, clinical applications and ethical considerations. *Semin Perinatol* 2018;42:487-500.
- Palazzani L. *Elementi di bioetica e biogiuridica pediatrica*, Giappichelli, 2023
- Sharma G, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. *Mol Ther* 2021;3;29:571-86
- <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SCI-RFH-2019-02>

3. ETICA E SPERIMENTAZIONE

CONSENSO INFORMATO, I PROTAGONISTI

Angelo Milazzo, Antonino Gulino

Cenni storici e principi generali

Il consenso informato rappresenta il presupposto per la legittimità dell'attività medica. L'art. 32 della Costituzione ha stabilito il principio secondo cui nessuno può essere sottoposto a trattamenti medici contro la sua volontà, se non in determinati casi stabiliti da leggi specifiche.

Questo principio è altresì confermato a livello internazionale dalla Convenzione di Oviedo del 1997, che è stata ratificata dall'Italia con la Legge n. 145 del 28 Marzo 2001, che ribadisce alcuni principi. In primo luogo, quello già presente nella Costituzione, per il quale ogni intervento o terapia, invasivo o no, necessita dell'assenso dell'interessato.

In secondo luogo, è stato stabilito che l'assenso deve essere consapevole, ovvero deve essere preceduto da un'adeguata informativa che espliciti bene le caratteristiche, i rischi e le finalità dell'atto medico.

La spiegazione e la ricerca del consenso sono state sempre parte della pratica medica, però prima del 1957 questa pratica era impostata solo su un principio "paternalistico" e non su un "modello di autonomia" nel rapporto tra medico e paziente. Il principio dell'autonomia del paziente ha letteralmente sovvertito le modalità di spiegazione.

Mentre nel modello paternalistico il principale obbligo del medico era quello di pensare al benessere del paziente, nel modello di autonomia si esalta il rispetto delle decisioni libere, volontarie e di "autosomministrazione" del paziente, quale agente autonomo.

Questa nuova concezione dell'autonomia del paziente, al centro di qualsiasi decisione sulla sua salute, era stata ufficializzata già nel 1982 dalla *President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research*. Questa aveva sottolineato che "il consenso all'atto medico deve essere sempre dato in base agli obiettivi e ai valori della persona e che, nel caso di persone capaci, non ci può essere un'alternativa all'autodeterminazione. In caso di conflitto, l'autonomia deve prevalere sui possibili benefici dell'intervento medico, lasciando al paziente l'autorità finale nella decisione".



La storia della nozione di consenso informato mostra anche il suo mutamento da concezione puramente legale a concezione etica. Lo scopo del consenso, da un punto di vista etico, dovrebbe essere quello, a prescindere dalle specifiche norme di legge, di permettere ai pazienti o ai soggetti della ricerca di decidere autonomamente. Nella sua concezione canonica, il consenso informato si basa, in una situazione clinica data, su cinque condizioni da soddisfare:

- 】 presentazione completa da parte del medico di tutte le informazioni rilevanti;
- 】 capacità del paziente di valutare che cosa significa l'informazione;
- 】 comprensione dei fatti e delle problematiche del paziente
- 】 scelta volontaria del paziente,
- 】 autorizzazione autonoma del paziente alla terapia o all'ingresso nella sperimentazione clinica.

In ogni caso, la procedura di consenso non deve essere vista come l'applicazione rigida di un modulo di consenso legalmente valido e completo, ma come la capacità di comprendere e analizzare ciò che vuole il paziente. Se esso viene visto come una procedura di condivisione delle decisioni tra medico e paziente, l'autonomia del paziente e la preoccupazione del medico per il benessere del paziente possono essere alla fine conciliate.

Il consenso informato deve essere pertanto espressione della consapevole adesione al trattamento sanitario proposto dal medico. È quindi un diritto della persona, che trova fondamento non solo dall'art. 32, ma anche dagli articoli 2 e 13 della Costituzione.

Infine vige il diritto che, anche qualora il consenso sia stato compiutamente formulato, il paziente è sempre libero di ritirarlo in qualsiasi momento.

Anche la giurisprudenza della Cassazione è ormai costante nel sostenere un vero e proprio obbligo di informare il paziente da parte del medico curante. In varie Sentenze è stato ribadito che il linguaggio adoperato dal sanitario deve tenere conto delle condizioni culturali del paziente. Anche nel caso in cui non sia derivato un danno alla salute, potrà essere risarcibile la lesione del diritto all'autodeterminazione.

Nel caso in cui la persona interessata non sia nelle condizioni di esprimere validamente il suo consenso, allora questo deve essere richiesto al soggetto che il paziente ha delegato. Nel caso di minorenni il consenso va espresso dai soggetti che esercitano la responsabilità di genitori o dal tutore al quale sono stati assegnati.

Quanto alla **forma del consenso**, le leggi non richiedono che esso sia manife-

stato necessariamente in forma scritta. Esistono adesso possibilità di registrare il consenso in audio e/o in video. Però un assenso scritto agevola il sanitario nel momento in cui viene messa in discussione l'esistenza del consenso medesimo e occorre fornire la prova che il paziente si sia sottoposto volontariamente al trattamento. Per questo motivo la prassi è quella di richiedere la sottoscrizione di un modulo prestampato che contiene tutte le avvertenze riguardo al trattamento che verrà praticato. Ma anche questo può non bastare, se non si dimostra che il paziente non solo ha sottoscritto il modulo, ma ne abbia anche ben compreso il contenuto. Una problematica si pone nel caso in cui l'informativa non è stata completa, ovvero quando al paziente non è stato comunicato che da quel determinato intervento/trattamento può derivare una complicanza che poi effettivamente si verifica. In questi casi si ritiene per il medico e per la struttura una responsabilità per danni per quelle conseguenze rispetto alle quali il paziente non è stato correttamente informato.

In caso di emergenze-urgenze, il soggetto può non essere in grado di formulare un assenso o un diniego. Il particolare: se c'è pericolo imminente per la salute di una persona, il medico è tenuto a intervenire e la sua attività è pienamente legittima. Deve trattarsi però di attività finalizzata a salvare una persona da un rischio grave e imminente per la sua salute.

Occorre alla fine chiedersi se l'intervento non supportato da consenso dell'interessato possa comportare delle conseguenze penali per il medico, cioè il rischio di subire un processo penale e conseguentemente una condanna. Dopo un lungo dibattito, la questione sembra oggi impostata nel senso di escludere una responsabilità penale del medico che sottopone il paziente a un trattamento diverso da quello in relazione al quale era stato prestato il consenso. Nel caso però che l'atto medico sia stato eseguito rispettando le tecniche mediche e i protocolli sanitari e tutte le volte che la terapia abbia avuto esito positivo, determinando un apprezzabile miglioramento delle condizioni del paziente. Ovviamente nel caso in cui l'intervento non sia stato eseguito correttamente, emerge la responsabilità non solo civile ma anche penale, secondo le norme di legge vigenti. È stato recentemente riproposto dal Ministro della Salute il tema della depenalizzazione dell'atto medico, realtà già presente in quasi tutti i Paesi sviluppati.

Peculiarità in campo pediatrico

In campo pediatrico i genitori o il rappresentante legale del paziente minorenni, assieme al bambino/adolescente capace di esprimere un assenso-dissenso,



vengono messi a conoscenza delle terapie mediche e chirurgiche o delle indagini strumentali e di laboratorio alle quali dovrà essere sottoposto. Devono essere specificati rischi e benefici, le eventuali alternative diagnostiche e/o terapeutiche. L'assenso può essere espresso in forma esplicita o implicita, scritta o orale.

Anche il Comitato Nazionale di Bioetica ha evidenziato come il consenso informato sia conditio sine qua non, per legittimare l'atto sanitario che altrimenti sarebbe illecito. Infatti sarebbe lesivo del diritto soggettivo della persona di autodeterminazione e di mantenimento della propria integrità psicofisica.

I medici hanno l'obbligo di informare dettagliatamente i genitori, con grande chiarezza, sulle cure che intendono proporre per il bambino. Devono informare anche su tutte le possibili alternative e sulle ragioni che li hanno portati a proporre una determinata terapia e non un'altra.

Nella cura di minori, più che in qualsiasi altra situazione, il medico e l'intero team di professionisti sanitari hanno la responsabilità di:

- 】 fornire tutte le informazioni che riguardano il trattamento;
- 】 spiegare il trattamento con un linguaggio semplice e comprensibile;
- 】 dedicare tutto il tempo necessario alla spiegazione, perché questo tempo è da considerarsi tempo di cura;
- 】 sottoscrivere il modulo di consenso.

Il consenso informato in pediatria assume molti significati impliciti: partecipazione, consapevolezza, libertà di scelta, libertà di decisione.

Quindi il consenso non deve essere ridotto a un atto formale e personalizzato, ai fini di una medicina puramente difensiva. Deve invece rappresentare un tramite per il dialogo e il rapporto personale di fiducia tra l'operatore e il cittadino, nello specifico: cittadino in minore età e genitori.

Nel caso di una sperimentazione clinica, il medico si deve limitare a prendere atto del rifiuto, che non avrà la pur minima conseguenza sul proseguimento delle cure, facenti parte della comune pratica clinica.

Il padre e la madre hanno, per legge, la responsabilità della salute dei figli e la **separazione o il divorzio** non ne modificano le responsabilità rispetto alla tutela della salute dei figli. Se un tribunale sospende o limita tale responsabilità genitoriale, i genitori perdono il diritto di gestire la salute dei figli, che viene affidata, anche temporaneamente, ad un Tutore nominato dal giudice.

Se il rifiuto di un trattamento mette a rischio la vita di un bambino, il medico deve coinvolgere il Tribunale dei Minorenni e/o il Giudice Tutelare.

È preferibile (e in alcuni casi previsti dalla legge è obbligatorio) che i moduli di consenso scritto siano firmati da entrambi i genitori. Il personale sanitario, in caso di disaccordo tra genitori, può rivolgersi alla magistratura competente.

Soprattutto in pediatria il processo che porta una persona assistita ad accettare un atto sanitario si articola in tre momenti fondamentali: la comunicazione al paziente di informazioni di rilevanza diagnostica e terapeutica, l'assicurazione che egli abbia ben capito il significato della comunicazione, e infine la sua decisione in merito.

I pediatri sono convinti, in linea con quanto espresso anche dal Comitato Nazionale di Bioetica, che il minore abbia il diritto di esprimere liberamente la sua opinione su ogni problematica che lo riguardi, opinione da prendere debitamente in considerazione tenendo conto dell'età e del grado di maturità.

In tal senso si esprime anche la "Carta dei diritti del bambino in Ospedale", adottata nel 2008, che riprende a sua volta quanto stabilito dalla Convenzione Internazionale sui Diritti dell'Infanzia e dell'Adolescenza del 1989.

Del resto, anche la Legge 10 dicembre 2012 n. 219 aveva precisato che: *"il figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici, e anche in età inferiore ove capace di discernimento, ha diritto di essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano"*.

In linea con quanto elaborato dal Comitato Nazionale di Bioetica, è difficile pensare a un assenso-dissenso informato prima dei sette anni d'età.

A partire dai dodici anni, si può considerare la capacità di formulare un assenso o un dissenso progressivamente consapevole, anche di fronte a situazioni complesse. I preadolescenti e gli adolescenti possono già assumersi responsabilità rispetto al loro progetto di vita. Andrebbero soprattutto ascoltati in situazioni nelle quali potrebbe configurarsi situazioni di cosiddetto "accanimento terapeutico".

Questi orientamenti sono anche condivisi da una vasta letteratura scientifica, come i documenti pubblicati dall'*American Academy of Pediatrics*.

Per rendere effettivo il diritto del minore a essere ascoltato e a esprimere il proprio consenso o dissenso sarebbero auspicabili Linee Guida, anche a livello europeo. Nonostante la mole di studi e di esperienze, in Italia è ancora assente una regolazione normativa sistematica che indichi dettagliatamente quali siano i principi e le più corrette modalità per informare i minori sui trattamenti sanitari cui debbano essere eventualmente sottoposti e su come esprimere il proprio autonomo consenso/dissenso.



Inoltre, anche a livello europeo, sarebbe auspicabile un'anticipazione della maggiore età a 16 anni, anche in considerazione dell'accelerazione che hanno presentato i processi dello sviluppo dei preadolescenti e degli adolescenti.

In qualche caso il consenso informato riguarda una **sperimentazione clinica**, vale a dire uno studio di un nuovo farmaco, o di un nuovo dispositivo, o di un nuovo trattamento chirurgico. Può riguardare anche nuove modalità di impiego di un farmaco o di un trattamento chirurgico già in uso. Compete ai comitati etici territoriali vigilare sulla documentazione clinica e, innanzitutto, sulla corretta formulazione del consenso informato.

Consenso per le vaccinazioni

Per vaccinare un minorenne è obbligatoria la firma sul consenso informato di entrambi i genitori. La firma deve essere congiunta anche se i genitori sono separati. Il giorno della somministrazione dovrebbero essere presenti tutti e due. Se uno dei due è impedito, deve firmare una delega scritta, allegando una copia del documento d'identità. Se uno dei genitori ha un serio impedimento, l'altro genitore deve firmare un'autocertificazione (la cosiddetta dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà) con la quale attesta l'impedimento, anche ai sensi dell'art. 317 del codice civile.

Soprattutto in tema di vaccinazioni anti-COVID, si sono verificati contrasti e contenziosi tra i genitori. Nei casi in cui non si riesce a raggiungere una mediazione tra le parti, la questione deve essere sottoposta a un giudice. In caso di disaccordo tra coniugi separati, spetta al giudice della separazione la competenza a decidere, sempre nell'esclusivo interesse del minore. Se l'istanza viene accolta, il genitore contrario può andare incontro a una sorta di "affievolimento" della responsabilità genitoriale. Le decisioni dei giudici in passato hanno tenuto conto dell'obbligatorietà o meno del vaccino, ma anche della diffusione e della pericolosità della patologia in questione.

Il giudice prenderà una decisione non prima di aver sentito anche il parere del figlio, che a partire dai 12 anni dovrà comunque essere ascoltato.

Un'importanza particolare viene riservata alla volontà dei cosiddetti "grandi minori", ovvero dei ragazzi che stanno per compiere i 18 anni.

Si sono anche verificati casi di adolescenti non maggiorenni che si sono rivolti loro direttamente a un giudice. Al posto del minorenne l'azione legale può essere avviata dall'Ufficio Servizi Sociali del comune, per esempio su impulso dell'istituto scolastico frequentato dal minorenne. Segnalazioni possono essere inviate anche al Garante dell'infanzia e dell'adolescenza.

Consenso per la privacy dei minorenni

Il cosiddetto “consenso per la privacy” deriva dal regolamento generale sulla protezione dei dati personali, il cosiddetto GDPR, promulgato dall’Unione Europea il 25 Maggio 2018, recepito dall’Italia 4 mesi più tardi. Il regolamento stabilisce che il consenso venga dato *“mediante un atto positivo inequivocabile con il quale l’interessato manifesta l’intenzione libera, specifica, informata ed inequivocabile di accettare il trattamento dei dati personali che lo riguardano”*. Ripetendo per ben due volte il termine “inequivocabile” l’UE ha affermato con forza che la richiesta del consenso deve essere formulata con chiarezza e facilità di lettura.

Questo regolamento fissa dei “paletti” riguardanti l’età in cui una persona può autonomamente dare il proprio consenso al trattamento dei dati.

L’articolo 8 dello stesso regolamento fissa ad anni 16 l’età minima per esprimere questa tipologia di consenso. Tuttavia, l’UE dà la possibilità agli Stati membri di modificare questo limite al ribasso, purché non lo si collochi al di sotto dei 13 anni. L’Italia, nel recepire il Regolamento, ha fissato il limite per poter prestare autonomamente e validamente il consenso in anni 14.

Quindi, se un ragazzo di 14 anni vuole accettare un’offerta per abbonarsi a un sito, per scaricare un’app o per ricevere un servizio, può autonomamente acconsentire al trattamento dei suoi dati personali. Un ragazzo di 14 anni può ovviamente già accedere a servizi di prevenzione o consulenza che vengono forniti direttamente ai giovani, ad esempio, in materia di cyberbullismo, di pedofilia o di altre tipologie di sostegni all’infanzia.

Bibliografia essenziale

- Katz AL, Webb SA, Committee on Bioethics. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics* 2016;138:e20161485
- Committee on Bioethics. Informed consent in decision-making in pediatric practice. *Pediatrics* 2016;138(2):e20161484
- Carta dei Diritti dei bambini e adolescenti in Ospedale (consultabile all’indirizzo www.abio.org/images/abio/Varie/Carta_dei_Diritti_ABIO_SIP. Pdf)
- Comitato Nazionale per la Bioetica- Informazione e consenso (consultabile all’indirizzo <https://bioetica.governo.it/pareri/pareri-e-risposte/informazione-e-consenso>)
- Legge n. 219 del 22/12/2017; GU Serie Generale n. 12 del 16-01-2018
- GDPR-Regolamento 2016/679 (consultabile su <https://garanteprivacy.it/regolamentoue>)
- Chindemi D. Responsabilità del medico e della struttura sanitaria pubblica e privata, IV ed., Milano 2018, 438 ss.
- Cassazione Civile, Ordinanza n. 18283/2021 (consultabile all’indirizzo <https://portale.fnomceo.it/corte-di-cassazione-ordinanza-n18283-2021>)
- Cassazione Civile, sentenza n. 17322/2020 (consultabile all’indirizzo <https://portale.fnomceo.it/cassazione-civile-sentenza-n-17322-2020>)
- Cassazione Civile Sentenza n. 10608/18 (consultabile all’indirizzo <https://portale.fnomceo.it/cassazione-civile-sentenza-n-10608-18>)



I FARMACI ORFANI E LE TERAPIE SPERIMENTALI. IL PERCHÉ DI UNA SCELTA

Giuseppe Zampino, Elisabetta Sforza, Roberta Onesimo

Farmaci orfani

Il termine “farmaci orfani” è stato coniato nel 1983 per identificare quei farmaci che, potenzialmente utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare (MR), sono privi del sostegno allo sviluppo e commercializzazione. Nello stesso anno, infatti, con l’emanazione negli USA dell’*Orphan Drug Act*, per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia.

Dopo circa un ventennio, in Unione Europea sono stati adottati i regolamenti CE 141/2000 e successivo CE 847/2000, mediante i quali sono stati definiti: i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano; l’assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) della *European Medicines Agency* (EMA); l’attribuzione degli incentivi allo sviluppo, ricerca e commercializzazione dei farmaci orfani; la procedura di approvazione di immissione in commercio (Tabella 1).

Tabella 1. Criteri per l’assegnazione di status di farmaco orfano (Unione Europea)

Criteri

1. Devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico
2. Devono essere indicati per una condizione clinica rara
3. Non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo

Il contesto delle malattie rare

Le MR sono definite come condizioni a bassa prevalenza, ovvero 1 caso ogni 2.000 abitanti, ma sono numerose e complessivamente colpiscono il 10% della popolazione nel mondo (30 milioni in Europa) e hanno un alto impatto sulla popolazione pediatrica, poiché nel 70% dei casi esordiscono in età pediatrica. Le MR accompagnano il paziente per tutta la vita (cronicità), sono spesso disabilitanti e complesse, coinvolgendo a diversi livelli di gravità molti organi e apparati e alcune hanno un alto rischio di mortalità. Ciononostante, per la maggior parte delle MR non abbiamo terapie farmacologiche che agiscano sul meccanismo eziologico.

Lo sviluppo di farmaci per le MR è un impegno gravoso per diverse ragioni. La prima risiede nel fatto che alcune MR non hanno una diagnosi certa, geneticamente confermata; pertanto, è difficile non solo identificarne il meccanismo eziopatogenetico, ma anche elaborare una strategia di trattamento appropriata ed efficace. Inoltre, la storia naturale di molte MR non è ben conosciuta. Questo aspetto influisce negativamente sulla capacità di progettare studi appropriati e di identificare endpoints clinicamente significativi nel loro disegno di studio. Infine, l'esiguità della popolazione di pazienti affetti da una MR può rendere difficile la conduzione di studi clinici affidabili, con ridotto margine di errore e fonte di solide evidenze come i trial clinici interventistici randomizzati.

Se questi tre elementi fanno pendere il piatto della bilancia verso un rallentamento nella scoperta di nuove cure, dall'altra parte il miglioramento delle tecnologie e l'avvento della terapia di precisione ha suscitato nuove richieste di velocizzazione nello sviluppo farmacologico.

Nello specifico, i farmaci sono sempre più mirati sul meccanismo d'azione della condizione e più selettivi in termini di popolazione target. L'idea che questi farmaci abbiano maggiori probabilità di essere più efficaci, come dimostra il loro minore tasso di fallimento negli studi clinici, ha suscitato pressioni sia da parte dell'industria per un'approvazione più rapida, sia da parte dei pazienti e dei medici, per un accesso più veloce, in particolare per quelle MR che non hanno trattamenti disponibili. Tale necessità, se da una parte giustifica un diverso approccio allo studio, all'approvazione, alla distribuzione e alla supervisione dei farmaci rispetto ai processi normativi standard, dall'altra non può prescindere dal garantire i principi etici e il rigore metodologico nella conduzione della ricerca e nel suo monitoraggio. Pertanto, la vera sfida dei nuovi farmaci per il trattamento delle MR consiste nel bilanciare efficienza, costi, equità, sicurezza e acquisizione di conoscenze.

Il dilemma etico

Oltre agli impedimenti intrinseci, lo sviluppo e messa in commercio di farmaci per la cura delle MR è ostacolata da una logica economica basata sull'analisi costi-benefici. Qui sorge una problematica di natura etica che vede opporsi l'esigenza di giustizia distributiva al dovere morale di non abbandono. Analizzando la prima prospettiva, questa si basa sulla considerazione che, come abbiamo visto, le strategie di scoperta dei farmaci sono molto dispendiose in termini di tempo e spesso richiedono 10-15 anni di sforzi di ricerca e sviluppo prima che un farmaco possa essere commercializzato. Le MR, per definizione, hanno una



piccola popolazione di pazienti. Di conseguenza, i farmaci orfani hanno un mercato potenziale ridotto. Quando un trattamento efficace per una MR arriva sul mercato, la necessità dei produttori di trarre profitto da un numero limitato di pazienti si traduce in un prezzo elevato per paziente, o per anno di vita aggiustato per la qualità (*Quality-Adjusted Life Years* - QALY). I farmaci orfani sono destinati al trattamento di malattie così rare che gli sponsor sono riluttanti a svilupparli alle normali condizioni di commercializzazione.

Quando si tratta di fare delle scelte per allocare un budget limitato, una visione etica utilitaristica supporta la scelta di affidarsi in larga misura al rapporto costo-efficacia, poiché non sarebbe nell'interesse dei più di destinare le risorse a beneficio solo di un ristretto numero di individui a scapito della società in generale. Da questa prospettiva, il finanziamento dello sviluppo di farmaci orfani è considerato una decisione non etica e non conforme all'obiettivo di ottenere il miglior rendimento possibile a partire da risorse economiche pubbliche limitate. In questo contesto, un valore correttivo è dato dal dare priorità alla gravità della condizione rispetto alla sua prevalenza. All'opposto della visione utilitaristica (Jeremy Bentham, 1789), il cui principio è riassumibile nella formula *"la massima felicità per il maggior numero"*, si contrappone il dovere morale di non abbandono sostenuta anche dalla legislazione italiana e internazionale. Proprio questo dualismo rende la questione del finanziamento farmaci orfani complessa.

Da un punto di vista morale, infatti, i criteri economici considerati in una valutazione degli investimenti non dovrebbero essere applicati indiscriminatamente nel caso del finanziamento della ricerca scientifica in campo medico. Come già notato dal Comitato Nazionale per la Bioetica nel parere orientamenti bioetici per l'equità nella salute (2001), si introduce qui la nozione di *"salute possibile"*, che apre, tra l'altro, una delle grandi questioni della giustizia sanitaria, ovvero l'impossibilità di decidere le questioni distributive, assegnando a tutti la stessa quota di risorse.

Questi principi cardine includono considerazioni sull'equità nell'accesso alle cure, esplicito nella Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea, in particolare nell'articolo 35, dove si dichiara il diritto per ogni individuo di accedere all'assistenza sanitaria preventiva e di beneficiare di cure mediche alle condizioni stabilite dalle leggi e dalle prassi nazionali. Il contesto legislativo fornisce altri riferimenti in tal senso, primo fra tutti la Carta Costituzionale Italiana in cui si stabiliscono i principi di uguaglianza, solidarietà, dignità e sviluppo della persona; la Dichiarazione Universale dei Diritti Umani redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e la Dichiarazione di Helsinki (Tabella 2).

Tabella 2. *Elenco delle normative a tutela delle persone con malattia rara e a favore dei farmaci orfani*

Normative a tutela della persona e del bambino con MR	Normative a favore dei farmaci orfani
Carta Costituzionale Italiana (Roma, Dicembre 1947)	<i>Orphan Drug Act</i> (1983)
Dichiarazione Universale dei Diritti Umani (OMS; Parigi, Dicembre 1948)	Regolamento CE 141/2000
Dichiarazione di Helsinki (AMM; Helsinki, Giugno 1964)	Regolamento CE 847/2000
Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea (Nizza, Dicembre 2000)	Legge Balduzzi (Legge n. 189/2012) Legge n. 175/2021

Un approccio ideale per colmare i bisogni medici insoddisfatti nelle MR prevede una gestione globale che renda concreto il principio di solidarietà internazionale. I pazienti affetti da MR sono infatti spesso distribuiti fra i diversi Paesi del mondo, rendendo complicate le sperimentazioni di farmaci o trattamenti. In questo contesto, si inseriscono le reti europee di riferimento (*European Reference Networks* - ERN) per i pazienti con MR che dal 2017 hanno lo scopo di facilitare la concentrazione di conoscenze e risorse.

A ciò si aggiunge che, nel 2021, il gruppo europeo di esperti sugli incentivi ai farmaci orfani, ha pubblicato delle raccomandazioni per la revisione delle politiche europee sui farmaci orfani. Attraverso una regolamentazione ad hoc, i sistemi di governance internazionali hanno incoraggiato le industrie farmaceutiche e biotecnologiche a dedicarsi alla ricerca, allo sviluppo e alla commercializzazione dei farmaci orfani. Infine, testare nuovi utilizzi per farmaci già approvati dalle autorità regolatorie, definito come riposizionamento del farmaco, costituisce un approccio promettente e una scelta sostenibile nella ricerca di una cura alle MR. Non ultimo è il dato che l'aumento di conoscenze nel trattamento di condizioni rare può avere una ricaduta importante nel trattamento di patologie con una prevalenza maggiore.

Le strategie: il riposizionamento dei farmaci

Attualmente, la maggior parte dei pazienti con MR riceve un trattamento di supporto sintomatico, finalizzato al miglioramento della qualità della vita, invece di affrontare la causa della malattia e prevenire gli esiti a lungo termine. Poiché la scoperta di una nuova molecola ha un costo elevatissimo, stimato intorno ai 3



miliardi di dollari, l'utilizzo di farmaci già presenti (*drug repositioning*) rimane una strategia promettente.

Nello specifico, il riposizionamento/riprofilatura di farmaci già testati e non in uso, permette di riqualificare un composto per utilizzarlo in una diversa malattia, e si fonda sul principio che singoli farmaci interagiscono spesso con più bersagli. I tre principali vantaggi del riposizionamento di farmaci conosciuti e sicuri sono: costi più contenuti, tempi più brevi di sviluppo e percentuale di successo terapeutico più alta. Il riposizionamento può avvenire su farmaci conosciuti e approvati, oppure approvati ma soppiantati da farmaci più efficaci per quella determinata condizione.

In conclusione, una politica di allocazione dei fondi finanziari in ambito farmaceutico e sanitario è una sfida che deve tenere in equilibrio il principio di equità e quello di sostenibilità. La strategia di riposizionamento dei farmaci rappresenta una concreta possibilità dove perseguibile. La cooperazione internazionale è fondamentale per mettere in comune dati e persone al fine di sviluppare strategie di trattamento, specialmente nelle condizioni ultra-rare.

Bibliografia essenziale

- Djordjevic D, McFadyen A, Anderson JA. Ethical challenges and opportunities in the development and approval of novel therapeutics for rare diseases. *J Med Access* 2023;7:27550834231177507
- Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(3):183-96
- Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005;31:164-8
- Kacetl J, Marešová P, Maskuriy R, Selamat A. (2020). Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs - A Systematic Review. *Risk management and healthcare policy* 2020;13:2125-48
- Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *American journal of medical genetics* 2018;Part A 176(4):773-83
- Knowles L, Luth W, Bubela T. Paving the road to personalized medicine: recommendations on regulatory, intellectual property and reimbursement challenges. *Journal of law and the biosciences* 2017;4:453-506
- Kranz P, McGauran N, Banzi R, et al. Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases. *BMJ (Clinical research ed.)* 2023;381: e072796
- Magalhaes M. Should rare diseases get special treatment? *Journal of medical ethics* 2022;48(2):86-92
- Minghetti P, Lanati EP, Godfrey J, et al. From off-label to repurposed drug in non-oncological rare diseases: definition and state of the art in selected EU countries. *Med Access @ Point Care* 2017;1:e87-e97
- Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, et al. Drug Repurposing for Rare Diseases. *Trends in pharmacological sciences* 2017;42:255-67

LA SPERIMENTAZIONE SUI MINORI E SULLE DONNE IN GRAVIDANZA: ASPETTI BIOETICI

Laura Palazzani

I bambini sono spesso considerati “orfani di terapie”: farmaci sperimentati sugli adulti vengono spesso usati per bambini riducendo quantitativamente le dosi. Di fatto, la maggior parte dei farmaci utilizzati per curare i bambini è off-label, cioè al di fuori delle indicazioni di uso autorizzate e dunque senza un’adeguata conoscenza dei possibili effetti collaterali nell’uso pediatrico. Ma considerare i bambini come “piccoli adulti” significa non tener conto che i meccanismi di reazione dell’organismo all’assunzione del farmaco in età pediatrica sono qualitativamente diversi da quelli dell’adulto, considerando che si tratta di un soggetto in fase di accrescimento e con specificità.

Sulla base del principio di uguaglianza e giustizia, i bambini hanno il diritto, analogamente ad ogni altro essere umano, a ricevere farmaci che garantiscano condizioni di salute ottimali, analogamente agli adulti: non sarebbe etico escludere i bambini dalla sperimentazione perché significherebbe discriminarli rispetto agli altri soggetti nella protezione di interessi e diritti fondamentali, quali la vita e la salute.

Ma la sperimentazione su minori solleva alcune problematiche etiche.

Nella progettazione metodologica di uno studio è necessario adottare specifiche cautele aggiuntive rispetto alla sperimentazione su adulti, in ragione dell’età differente: ridurre il numero di visite, garantire un’adeguata accoglienza e spazi ricreativi, ridurre al minimo l’invasività nel corpo e il disagio nelle procedure sperimentali che possano arrecare dolore, paura e sofferenza. Va anche considerata la scarsa numerosità dei campioni, essendo più difficile raggiungere il numero statisticamente necessario per garantire l’attendibilità dei risultati.

Nella considerazione del coinvolgimento del minor numero possibile di soggetti (dato il rischio), la ricerca dovrà garantire elevati standard scientifici ed etici nella giustificazione della rilevanza della sperimentazione, nella rilevazione di consistenti risultati dalla ricerca pre-clinica sugli animali e nell’analisi dei dati rilevati dagli studi sull’adulto, nella correttezza della conduzione attraverso disegni appropriati in base all’età dei pazienti, nella competenza dello sperimentatore, nella attenzione alla rilevazione degli effetti collaterali o eventi avversi che tengano conto dello sviluppo psico-fisico dei soggetti minori.



Uno degli elementi di maggiore criticità della sperimentazione sui minori è il **consenso**.

È indispensabile informare adeguatamente entrambi i genitori sullo studio, sugli obiettivi e sulla metodologia, sui rischi e benefici, sulle conseguenze della partecipazione e della non partecipazione allo studio: lo sperimentatore deve valutare le motivazioni reali che spingono i genitori ad accettare di arruolare il proprio figlio in una sperimentazione, al fine di escludere che esistano ragioni eticamente inaccettabili: ad esempio, usufruire di trattamenti medici altrimenti non garantiti oppure comunque di ottenere una maggiore attenzione da parte dei medici nelle cure dei bambini.

Al consenso dei genitori è necessario affiancare l'assenso del bambino, che sia prova del reale coinvolgimento nelle decisioni mediche, insieme ai genitori. Tale assenso deve essere ottenuto strutturando un'adeguata informazione e comunicazione con il bambino anche con l'aiuto di studi psicologici e pedagogici, adeguati alla sua età, alla sua capacità di comprensione intellettuale ed emotiva. Non è possibile fissare limiti cronologici nell'articolazione dell'assenso: va orientativamente distinta l'età prescolare (con comunicazione attraverso disegni) ed età scolare iniziale (con disegni accompagnati da vignette con brevi e semplici spiegazioni), per progressivamente sviluppare un'elaborazione più complessa fino all'età adolescenziale o dei cosiddetti "grandi minori". L'appropriatezza dell'informazione andrà valutata caso per caso, in base al contesto culturale e sociale, ma anche al contesto esistenziale, perché ogni bambino ha una diversa evoluzione e maturazione e può reagire in modo diverso di fronte alla malattia e al dolore.

Lo sperimentatore è chiamato a tenere in considerazione i desideri espressi dal minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento: al bambino va detto che i suoi desideri saranno considerati come rilevanti nella decisione, pur chiarendo che non possono essere i soli determinanti. Bisogna porre una specifica attenzione affinché il coinvolgimento alla partecipazione del bambino non sia una sollecitazione indiretta alla partecipazione, che deve sempre rimanere libera e incondizionata da fattori esterni. Il condizionamento è particolarmente problematico in una fase pediatrica, data la vulnerabilità rispetto alle influenze esterne degli adulti, familiari e medici.

Nell'ambito dell'assenso il bambino deve essere aiutato dai medici a comprendere l'obiettivo dello studio, le procedure previste e le esperienze che proverà, cercando sempre di percepire quanto il bambino ha effettivamente compreso e quali sono le sue preoccupazioni, a volte non esplicitate, per aiutarlo a superarle. È importante che i ricercatori, insieme ai genitori, agiscano sempre nel migliore

interesse del bambino, aiutandolo a maturare la sua consapevolezza e la sua scelta, ove possibile. In questo senso il consenso/assenso informato non è riducibile a mera procedura, ma costituisce un processo si deve svolgere in un'interazione relazionale tra medico, genitori e bambino che si svolge nel tempo, affinché vi sia lo spazio per chiarimenti e la maturazione di decisioni condivise.

Un elemento di particolare problematicità è il coinvolgimento di bambini in una **sperimentazione non terapeutica**, senza un beneficio diretto, ma solo indiretto, ossia con beneficio per altri bambini in futuro nelle medesime condizioni di patologia. Non si può escludere una sperimentazione non terapeutica su minori, se da questa si potessero ottenere miglioramenti significativi della conoscenza scientifica a fronte di una volontà positiva e di un rischio minimo: la restrizione della sperimentazione alla condizione della sussistenza di un beneficio diretto, pur essendo giustificata in ragione della tutela del minore, potrebbe precludere alcune possibilità terapeutiche. La condizione è che la ricerca riguardi direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore e che possa essere di beneficio per gruppi di pazienti che soffrono della medesima patologia.

Nell'ambito del dibattito bioetico sulla partecipazione delle donne alle sperimentazioni cliniche, la questione dell'inclusione delle **donne in gravidanza** acquista particolare significato a causa della condizione di particolare vulnerabilità della donna madre stessa e dei rischi per il feto.

Nel discorso generale sulla ricerca clinica in bioetica, la questione dei bisogni delle donne in gravidanza merita una riflessione specifica: la ricerca che può avere o meno un potenziale beneficio diretto è consentita solo quando gli studi non possono essere condotti su altre persone; per la ricerca con potenziale beneficio diretto sui soggetti, la valutazione rischio/beneficio deve considerare la situazione specifica della gravidanza, ed estendere la valutazione sul feto. In tale ricerca, i criteri di minimo rischio e minimo disagio sono obbligatori sia per la donna sia per il bambino. Lo standard di determinazione di "rischio minimo" si riferisce alla ricerca la cui probabilità e grado di danno o disagio che non dovrebbero essere superiori a quelli sperimentati nella vita quotidiana o durante gli esami fisici o psicologici di routine.

Una specifica attenzione e prudenza è richiesta dai comitati etici della ricerca. In ogni caso, è assolutamente necessario fare affidamento a prove derivanti da precedenti sperimentazioni sugli animali. Le donne in gravidanza e in allattamento non dovrebbero partecipare a ricerche non terapeutiche che comportino un rischio più che minimo per loro e/o per il feto o il neonato, a meno che ciò non



sia inteso a chiarire problemi correlati alla gravidanza o all'allattamento senza percorsi alternativi che non possono essere altrimenti esplorati.

Quando una donna in gravidanza è stata esposta a un rischio più che minimo nel corso della ricerca in modo involontario (ad esempio, partecipando a una ricerca e rimanendo incinta senza avere programmato una gravidanza), dovrebbe essere incoraggiata a partecipare a qualsiasi valutazione di monitoraggio disponibile per valutare gli effetti su di lei e sul suo feto o bambino. La donna deve essere informata di tutti i tipi di rischi associati alla partecipazione, con particolare attenzione alle implicazioni per la sua salute e per feto o neonato.

Se durante la ricerca emergono nuove informazioni scientifiche, queste informazioni dovrebbero essere immediatamente rese disponibili ai partecipanti il prima possibile.

Come in ogni fase della ricerca, il diritto dei soggetti di revocare il consenso dovrebbe essere rispettato.

Il monitoraggio della gravidanza, del feto e del bambino è essenziale, anche per diversi mesi dopo la fine dello studio.

Il dibattito più recente sottolinea il fatto che l'esclusione sistematica delle gestanti al fine di tutelare loro e i loro feti è comprensibile da un punto di vista storico. Le tragiche esperienze dei casi di farmaci che hanno provocato gravi malformazioni congenite o hanno provocato patologie gravi nelle giovani donne sono note. L'interconnessione fisiologica tra la gestante e il feto, nonché la vulnerabilità del feto e del neonato, sono i principali fattori che giustificano il principio di precauzione: anche il danno potenziale (non dimostrato) porta a considerare lo stesso processo problematico.

La **responsabilità dei ricercatori** si identifica con l'applicazione del principio di precauzione, la giustificazione della rilevanza della ricerca per i partecipanti, la giustificazione della esclusione quando vi sono prevedibili minacce di alto rischio di possibili danni gravi e irreversibili per le donne e i feti e la giustificazione della loro inclusione quando i rischi prevedibili sono minimi rispetto ai possibili benefici da raggiungere, con riferimento ai benefici individuali e sociali.

Sia l'esclusione ingiustificata sia l'inclusione ingiustificata delle donne incinte sono considerate bioeticamente ingiuste.

Bibliografia essenziale

- Lo Giudice M, Leone S. Bioetica in pediatria, Tecniche Nuove, Milano 2012
- Palazzani L. Elementi di bioetica e biogiuridica pediatrica, Giappichelli, Torino 2021
- Palazzani L. (a cura di). L'interesse del minore tra bioetica e biodiritto, Studium, Roma 2010

IL RUOLO DEI COMITATI ETICI

Angelo Milazzo

Principi generali

I comitati etici sono organismi indipendenti la cui principale funzione è la valutazione degli aspetti etici e scientifici delle sperimentazioni cliniche, al fine di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte.

I comitati etici sono ampiamente diffusi nel mondo.

Negli Stati Uniti prendono il nome di *Institutional Review Boards*.

In Italia non è possibile sperimentare un farmaco o un dispositivo sull'uomo senza che prima lo studio abbia ottenuto un parere favorevole da parte di un comitato etico, ciò a garanzia pubblica del fatto che il bene primario che si intende perseguire è, al di sopra di ogni altro, il benessere delle persone.

Nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo il comitato etico viene definito "un organismo indipendente, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela. Tutto ciò emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato".

I componenti sono selezionati tra esperti in materie medico-scientifiche, giuridiche e di bioetica, nonché tra rappresentanti del campo infermieristico e delle associazioni di pazienti. Per l'attività di valutazione e decisione circa l'ammissibilità delle sperimentazioni, i Comitati fanno riferimento a documenti e conoscenze condivisi a livello internazionale, nonché a tutte le normative vigenti in tale ambito a livello nazionale, europeo e internazionale.

Per gli aspetti etici, i principali riferimenti sono la Dichiarazione di Helsinki e la Convenzione sui diritti dell'uomo e la Biomedicina di Oviedo. Entrambi questi documenti affermano, tra l'altro, l'importanza del primato del benessere della persona, rispetto agli interessi della ricerca, nonché l'importanza del consenso informato. Per valutare le sperimentazioni di medicinali il comitato può fare riferimento anche alle indicazioni contenute nelle *Norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice)* e nelle *Linee Guida dell'EMA (European Medicines Agency)*, nonché dei più importanti organismi internazionali e delle più prestigiose società scientifiche.



In base a queste fonti si considerano i diritti, la sicurezza e il benessere dei singoli soggetti coinvolti nello studio. Bisogna attenzionare in particolare gli aspetti legati a quei soggetti ai quali viene somministrato ai fini della ricerca un placebo. Va considerato che la somministrazione di quest'ultimo non è da considerarsi lecita se sono disponibili trattamenti efficaci noti, oppure se l'uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento della malattia, o altri rischi per l'incolumità dei soggetti. La sola acquisizione del consenso informato non rappresenta di per sé una garanzia di eticità. Nonostante sia necessaria per l'inizio della sperimentazione, non esime il comitato dalla necessità di una valutazione globale del rapporto rischio/beneficio del trattamento.

I comitati etici italiani sono il risultato di un processo di sviluppo che ha avuto inizio negli anni 90 del secolo scorso. Dopo il Decreto ministeriale 8 febbraio 2013, furono istituiti sul territorio italiano circa 90 comitati.

Fin dalle disposizioni originarie lo scopo dei comitati è stato sempre quello di garantire:

- 】 la fattibilità di un progetto di ricerca in termini di correttezza etica e scientifica della sperimentazione;
- 】 la tutela dei diritti dei soggetti che prendono parte allo studio clinico;
- 】 l'adeguatezza dei rapporti che intercorrono tra il centro presso il quale viene condotta la ricerca e lo sponsor dello studio. Si intende come sponsor la persona, la società, l'istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

I comitati da sempre, prima di esprimere il loro parere, devono aver tenuto in considerazione:

- 】 la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;
- 】 se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfa quanto previsto in tema di tutela dei soggetti sperimentali;
- 】 il protocollo di ricerca: ovvero i documenti in cui vengono descritti l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione;
- 】 l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori, nonché il dossier per lo sperimentatore;
- 】 l'adeguatezza della struttura sanitaria;
- 】 l'adeguatezza e l'eshaustività delle modalità di consenso informato;

- 】 le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danno;
- 】 le assicurazioni o indennità a copertura delle responsabilità;
- 】 le modalità di arruolamento;
- 】 gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione.

La “legge Lorenzin”

La cosiddetta “legge Lorenzin” n. 3 dell’11 gennaio 2018 ha stabilito una riduzione dei comitati territoriali a un numero massimo di 40, più tre comitati etici a valenza nazionale, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico. La stessa legge ha istituito anche un *Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche* sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici.

La legge afferma, all’articolo 1, comma 2, che *“per l’individuazione delle modalità per il sostegno all’attivazione e all’ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, sia da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere... omissis...”*

Di fatto, come è stato evidenziato dal Comitato Nazionale di Bioetica in un parere del 2017, i comitati etici svolgono, all’interno delle strutture d’appartenenza, un’attività di consulenza etica che va oltre la valutazione dei protocolli della sperimentazione dei farmaci.

Anche nella legislazione più recente è stata però *“espunta la disciplina concernente il suicidio medicalmente assistito, in quanto sono in corso approfondimenti all’esito dei quali sarà valutato l’inserimento del tema all’interno di un dedicato provvedimento”*.

I 40 comitati etici territoriali esercitano anche le attività già svolte dai comitati etici esistenti. la nomina dei componenti di ciascun comitato territoriale è di competenza delle regioni e delle province autonome. La scelta deve essere effettuata *“tra persone di alta e riconosciuta professionalità e competenza nel settore delle sperimentazioni cliniche e nelle altre materie di competenza del comitato etico”*. I componenti *“non devono trovarsi in situazioni di conflitto di interesse dirette o indirette, devono essere indipendenti dal promotore della sperimentazione, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché dai finanziatori della sperimentazione clinica e devono essere esenti da qualsiasi indebito condizionamento. Sono in ogni caso assicurate l’indipendenza di ciascun comitato, nonché l’assenza di rapporti gerarchici tra i diversi comitati”*.



Nel corso della pandemia grande rilevanza ha assunto la Comunicazione AIFA n. 2 del 7 aprile 2020, che ha dettato le regole per la sperimentazione in generale e in particolare quella relativa a dispositivi medici per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

I più recenti decreti sui comitati etici

A quasi dieci anni dall'approvazione, nel 2014, del nuovo regolamento europeo, all'inizio di febbraio 2023 anche il governo italiano ha approvato la riorganizzazione della rete dei comitati etici.

I decreti approvati in febbraio rappresentano il coronamento di un processo che a partire dal 2013 aveva ridotto il numero dei comitati etici da 343 ai 90 e aveva visto l'istituzione nel 2018 del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici. Aveva anche stabilito Comitati Etici Nazionali (CEN), rispettivamente per le terapie avanzate, per l'ambito pediatrico e per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca e di altri enti pubblici a carattere nazionale.

Questa riforma allinea l'Italia a Paesi europei come la Francia, che ha 40 comitati etici, e la Germania che ne ha 53. I 40 comitati etici territoriali avranno competenza sulle materie non riservate ai Comitati Etici Nazionali per le sperimentazioni sui farmaci (in collaborazione con AIFA) e per le indagini sui dispositivi medici e sugli studi osservazionali farmacologici.

Le regioni decideranno se smantellare o far coesistere la rete dei 90 comitati etici finora esistenti, attribuendo loro compiti che per il momento non sono ben definiti. Tra gli addetti ai lavori serpeggia però la preoccupazione che molto rimanga ancora da fare sul piano organizzativo e della valorizzazione delle competenze. Sarebbe troppo limitativo e forse anche pericoloso conseguire solo l'obiettivo di accorciare i tempi di approvazione dei nuovi farmaci, seguendo solo le esigenze di Federfarma, Farminindustria e delle Big Pharma Multinazionali.

I dati pubblicati dalla Federazione europea delle associazioni e delle industrie farmaceutiche, *European Federation Pharmaceutical Industries Associations* - EFPIA, confermano che l'Italia è già tra i Paesi europei più rapidi nell'approvare e mettere a rimborso i nuovi farmaci.

È pertanto legittima la preoccupazione che un'accelerazione ulteriore possa riflettersi sulla qualità delle procedure di controllo. Viceversa, in conseguenza dell'esiguo numero di membri, i tempi potrebbero risultare alla fine paradossalmente allungati. Forse sarebbe opportuno, almeno in una fase iniziale, mantenere ai "vecchi" comitati territoriali i compiti di analizzare gli "usi compassionevoli" e gli "studi osservazionali".

Permangono molti dubbi su come le procedure stiano cambiando in concreto. A parte la continua insistenza sulla velocizzazione dei processi, manca un'adeguata attenzione alla necessità di valorizzare le competenze esistenti, investire in nuove competenze e lavorare sugli aspetti organizzativi e gestionali.

I 40 comitati etici territoriali hanno anche il compito di lavorare in virtuosa sinergia con: Ministero, AIFA, regioni, province autonome.

In data 7 febbraio 2023 sono stati pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale i seguenti quattro decreti del Ministro della Salute attuativi della "legge Lorenzin".

- ▶ Decreto 26 gennaio 2023 recante "Individuazione di quaranta comitati etici territoriali", entrato in vigore dal 7 giugno 2023. Può essere indicato per brevità "DM40".

- ▶ Decreto 27 gennaio 2023 recante "regolamentazione della fase transitoria ... omissis... in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia nazionale del farmaco". È entrato in vigore il 22 febbraio 2023.

- ▶ Decreto 30 gennaio 2023 recante determinazioni della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni dei vari comitati sia nazionali che territoriali, entrato in vigore dal 22 febbraio 2023.

- ▶ Decreto 30 gennaio 2023 recante "Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali", entrato in vigore l'8 febbraio 2023.

Sin da febbraio 2023 anche la valutazione degli emendamenti centro-specifici è di competenza del comitato etico unico.

Fino all'entrata in vigore del DM i comitati etici preesistenti hanno continuato a garantire lo svolgimento delle attività.

Comitati etici a valenza nazionale

Il Ministero della Salute, con decreto 1 febbraio 2022, sempre ai sensi della "legge Lorenzin", ha istituito tre comitati etici a valenza nazionale (CEN) e nominato i componenti. Sono stati così definiti e collocati.

- ▶ *Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'AIFA. Questo CEN "sulla base dei documenti esaminati e secondo la normativa vigente, formula pareri in merito a sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano, a indagini cliniche sui dispositivi medici e a studi osservazionali*



farmacologici, in ambito pediatrico, intendendo sia sperimentazioni che coinvolgono esclusivamente soggetti pediatrici, sia sperimentazioni miste, che includono soggetti pediatrici e soggetti adulti”.

Sono rimasti competenze dei comitati etici territoriali:

- utilizzi compassionevoli;
- uso non ripetitivo di terapia avanzata.

Restano di competenza del seguente CEN ATMs le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano, di indagini cliniche sui dispositivi medici e di studi osservazionali farmacologici in ambito pediatrico che coinvolgano prodotti medicinali di terapia avanzata

】 Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutical Products “ATMs”), presso l’AIFA.

】 Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e di altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS). Questo CEN ha funzioni di:

- valutazione di sperimentazioni cliniche effettuate dall’ISS e da EPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale;
- valutazione di altri studi (tra cui: di sanità pubblica, dispositivi medici, di utilizzo di materiale biologico umano, studi con implicazioni di etica ambientale), sempre effettuati dall’ISS e da altri EPR;
- consulenza ed espressione di pareri sugli aspetti etici delle attività e degli interventi dell’ISS.

I CEN svolgono *“le medesime funzioni dei Comitati etici territoriali” e “sono assicurate l’indipendenza di ciascun comitato e l’assenza di rapporti gerarchici con altri comitati”.*

È stato anche istituito, presso l’AIFA, il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali. Il Centro, a garanzia dell’omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali, svolge compiti di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni demandate ai Comitati etici territoriali. Il Centro è stato ricostituito ai sensi del DM del Ministro della Salute del 27/05/2021.

Bibliografia essenziale

- Regolamento UE n. 536 del 16 aprile 2014, Gazzetta Ufficiale UE 27 maggio 2014; L 158:1-76
- Legge 11 gennaio 2018 n. 3; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale 31 gennaio 2018;25
- Decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana -Serie generale n. 136 del 12-06-2019
- Regolamento del Comitato etico nazionale per la pediatria. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1807486/Regolamento_CE
- Decreto del Ministro della Salute 1-02-2022; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale n. 63 del 16-03-2022
- Decreto del Ministro della Salute 26-01-2023; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana -Serie Generale n. 31 del 07-02-2023
- Decreto del Ministro della Salute 27-01-2023; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana -Serie Generale n. 31 del 07-02-2023
- Decreti del Ministro della Salute 30 gennaio 2023; Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale n. 31 del 07-02-2023



4. LE INFORMAZIONI BIOLOGICHE: USO INDIVIDUALE O SOCIALE

GENE EDITING

Xena Giada Pappalardo, Gaia Scionti, Enrico Parano

Il genoma, che rappresenta l'insieme delle informazioni genetiche di un organismo contenuto nella molecola del DNA, è un po' come un "libretto di istruzioni" delle cellule. Il manuale presente all'interno del nucleo di ogni cellula è suddiviso in vari volumi, detti cromosomi. Ogni cromosoma possiede quindi, una raccolta ordinata di libri che descrive e regola le varie caratteristiche di un individuo. Ogni libro corrisponde a uno dei geni umani, le cui pagine sono scritte con sequenze di nucleotidi o basi, come vere e proprie lettere di un codice, che appaiandosi in modo specifico formano la doppia elica del DNA. La visione del patrimonio genetico come una grande biblioteca ci aiuta a spiegare il significato di gene editing immaginando di voler rettificare una o più pagine difettose del genoma o di voler modificare il testo di quelle pagine, mediante la sostituzione con delle nuove. Esistono diverse tecniche di manipolazione del genoma utilizzate per modificare o correggere il DNA. L'insieme delle procedure esistenti si basa su un meccanismo comune che viene definito 'taglia e incolla molecolare' perché vengono prodotti dei tagli nella sequenza del DNA da riparare o da cambiare per poi inserire, eliminare o sostituire porzioni di questa sequenza con la sua versione corretta o con un'altra sequenza di interesse.

Negli ultimi anni, la tecnica più popolare per il gene editing è diventata il **CRISPR-Cas9**, grazie alla sua relativa semplicità ed efficienza rispetto agli altri metodi.

Prima di approfondire la nuova tecnica, sono di seguito presentate brevemente alcune delle principali tecniche di gene editing attualmente utilizzate, che includono:

1. TALENs (Trascrizione Attivata da Effettori Nucleasi a Dita di Zinco).

Questa tecnica si serve di una particolare classe di proteine chiamate TALEN, che sono dotate di domini di riconoscimento del DNA (detti 'dita di zinco' per la loro struttura tridimensionale che ricorda le dita di una mano) collegati a un dominio nucleasico, in grado di tagliare il DNA nella posizione desiderata. Questo taglio

attiva il sistema di riparazione del DNA all'interno delle cellule, che può essere sfruttato per introdurre modifiche genetiche precise. È importante precisare che esistono due principali percorsi di riparazione del DNA che possono essere sfruttati:

- ▶ La riparazione tramite ricombinazione omologa (HR, Homology-Directed Repair). In questo processo, viene fornito un modello di DNA corretto che contiene la sequenza desiderata. La cellula utilizza il modello corretto per riparare la rottura indotta dalle ZFNs, introducendo la sequenza desiderata nel sito di taglio.
- ▶ La riparazione tramite unione diretta delle estremità non omologhe (NHEJ, *Non-Homologous End Joining*). In questo caso, le estremità tagliate del DNA sono riparate unendosi direttamente senza l'uso di un modello corretto. Questa via riparativa non convenzionale è molto rischiosa per la cellula stessa perché può portare alla formazione di inserzioni o delezioni di basi, che possono causare interruzioni o mutazioni aggiuntive nella sequenza del gene. Viene infatti adoperata in extremis come unica alternativa di salvataggio per la sopravvivenza cellulare.

Le TALEN, oltre al loro grado di specificità ed efficienza, si contraddistinguono per la versatilità del loro impiego. Infatti, possono essere utilizzate in una vasta gamma di organismi, tra cui piante, animali e anche cellule umane. La loro applicabilità a diverse specie li rende strumenti utili per la ricerca in diversi settori, come l'agricoltura, la medicina e la biologia di base.

2. ZFNs (Nucleasi a dita di zinco)

Anche questa tecnica sfrutta un'altra particolare categoria di proteine abili nel riconoscimento e nel taglio di un tratto specifico del DNA, perché anch'esse dotate di domini a dita di zinco e un dominio nucleasico. Le ZFNs sono state una delle prime tecnologie di editing del genoma a essere sviluppate e hanno contribuito a gettare le basi per il campo del gene editing. Sebbene siano state in gran parte superate in termini di popolarità da altre tecniche più efficienti come CRISPR-Cas9, le ZFNs sono ancora oggi preferite in alcune applicazioni per la loro elevata precisione di legame e di taglio a una sequenza target, evitando il rischio di modifiche non desiderate in altre parti del genoma.

3. Oligonucleotide-mediated gene editing (editing del gene mediato da oligonucleotidi)

Questa tecnica sfrutta oligonucleotidi a singolo filamento per introdurre modifiche puntuali nel DNA. Gli oligonucleotidi sono progettati per essere complementari alla sequenza di DNA bersaglio e possono essere utilizzati per inserire,



sostituire o eliminare specifiche basi genetiche. Gli oligonucleotidi possono anche essere utilizzati anche per modulare l'espressione genica, venendo sintetizzati per legarsi all'RNA messaggero (mRNA) trascritto da un gene specifico e influenzarne la stabilità o l'efficienza di traduzione. Questo può portare all'aumento o alla diminuzione dell'espressione del gene target. Ad oggi, questa tecnica risulta limitante per il grado di efficienza di consegna degli oligonucleotidi all'interno delle cellule bersaglio e di riparazione del DNA. Tuttavia, la ricerca continua nella progettazione di oligonucleotidi più performanti e nello sviluppo di nuovi approcci sperimentali per migliorare l'efficacia e l'applicabilità di questa tecnica.

4. Base editing (*modifica della base*)

Questa tecnica consente la modifica mirata di singole basi nel DNA, senza l'eliminazione o l'inserimento di sequenze. Utilizza un enzima chimico o enzimi ingegnerizzati per convertire specifiche basi nel genoma, consentendo la correzione di mutazioni puntiformi. A differenza delle altre tecniche, il base editing consente di convertire specifiche basi del DNA senza apportare tagli nel filamento di DNA. Ciò lo rende particolarmente utile per correggere mutazioni puntiformi, come la conversione di una citosina (C) in timina (T) o un'adenina (A) in guanina (G), che sono responsabili di numerose malattie genetiche umane. Sono in corso sforzi per migliorarne l'efficienza, l'accuratezza e l'applicabilità in diversi contesti, al fine di sfruttarne il potenziale per la correzione genetica e la terapia delle malattie genetiche.

Tornando alla tecnica **CRISPR-Cas9**, che è valsa il premio Nobel per la Chimica 2020 alle scienziate Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier, prende spunto in realtà da un sistema di difesa batterica contro le infezioni virali identificato in molti batteri (es. *E. coli*) già nel 1987. Doudna e Charpentier sono riuscite a chiarire il funzionamento dell'immunità adattiva dei batteri e a poter sfruttare questo processo naturale per applicazioni di gene editing.

Il termine deriva da CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), ovvero "brevi ripetizioni palindromiche raggruppate e interspaziate in modo regolare" sul genoma dei procarioti, e Cas9 (*CRISPR-associated protein 9*), che è un'endonucleasi, enzima in grado di tagliare il DNA intruso. Secondo questo meccanismo infatti, alcuni batteri sopravvissuti alle infezioni dei virus batteriofagi, incorporano dei frammenti del DNA virale all'interno delle sequenze spaziatrici CRISPR sul proprio genoma. In questo modo, il batterio crea una sorta di archivio storico, uno schedario dei nemici, come quelli usati in polizia, così da poterli riconoscere alla prossima esposizione. La tattica dei batteri di conservare

i frammenti virali sul proprio genoma aumentando lo spazio disponibile sul DNA è simile a quello che si compie per espandere la memoria di un qualsiasi device elettronico (smartphone, pc, console di giochi), usando le schede di memoria, alias le regioni CRISPR.

Cosa succede allora quando lo stesso tipo di virus lo infetta nuovamente?

Le sequenze spaziatrici della regione CRISPR vengono trascritte in RNA detto *crisprRNA* che, legandosi all'enzima Cas9, viene utilizzato dalla cellula per riconoscere il DNA virale dei nuovi invasori e mediante l'accoppiamento di basi complementari, riesce ad aprirlo e tagliarlo disattivando il virus.

Il grande successo della tecnologia CRISPR-Cas9 consiste nella capacità di personalizzare le sequenze CRISPR per guidare il taglio di Cas9 verso una specifica sequenza di DNA bersaglio.

Il processo di editing del gene utilizzando CRISPR-Cas9 solitamente comprende diversi step:

- 1) *la progettazione dell'RNA guida*. L'RNA guida viene progettato per essere complementare alla sequenza del DNA bersaglio specifico che si desidera modificare. Questa sequenza può essere personalizzata in base alle specifiche esigenze sperimentali;
- 2) *la formazione del complesso CRISPR-Cas9*. L'RNA guida si lega a Cas9, formando un complesso ribonucleoproteico;
- 3) il riconoscimento e il taglio del DNA bersaglio. Il complesso CRISPR-Cas9 si lega al DNA bersaglio e la sua attività endonucleasica provoca un taglio nel DNA a livello del sito bersaglio. Questo taglio attiva i meccanismi di riparazione del DNA all'interno della cellula;
- 4) *la riparazione del DNA*. Dopo il taglio indotto da Cas9, i meccanismi cellulari di riparazione del DNA (NHEJ o HR) vengono attivati.

La tecnologia CRISPR-Cas9 ha rivoluzionato il campo dell'editing del genoma per la sua relativa semplicità, basso costo e alta efficienza rispetto alle tecniche precedenti. È utilizzato per studiare il ruolo di mutazioni puntiformi come la talassemia, sviluppare nuove piante resistenti alle malattie, rendere innocui insetti nocivi per le coltivazioni o mutare le zanzare in modo da renderle immuni al plasmodio portatore della malaria; creare modelli di malattie umane in laboratorio (ad esempio per lo studio del cancro) e persino per potenziali terapie geniche, come quella che punta a ingegnerizzare in vitro linfociti T resistenti all'HIV. Nonostante l'elevato numero di applicazioni e di potenziali risvolti adottati nel campo



della biologia molecolare e della genetica, vi sono anche molte preoccupazioni etiche associate alla tecnica CRISPR-Cas9, in particolare per quanto riguarda la modifica della linea germinale umana riportando in auge il grosso dilemma dell'eugenetica, ovvero se sia lecito effettuare modifiche genetiche sull'uomo (anche se solo a scopo terapeutico o di ricerca di base). Le implicazioni a lungo termine e gli effetti collaterali potenziali devono essere attentamente valutati e monitorati prima di applicare tecniche di gene editing su larga scala.

Bibliografia essenziale

- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical, and Ethical Considerations. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Washington (DC): National Academies Press (US);2017 Feb 14. A, The Basic Science of Genome Editing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447276/>
- Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, et al. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol* 1987;169:5429-33
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337(6096):816-21
- Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell* 2013;154:442-51
- Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015;6:363-72
- Nekrasov V, Wang C, Win J, et al. Rapid generation of a transgene-free powdery mildew resistant tomato by genome deletion. *Sci Rep* 2017;7:482
- Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:E6736-43
- Sánchez-Rivera FJ, Jacks T. Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:387-95
- Schumann K, Lin S, Boyer E, et al. Generation of knock-in primary human T cells using Cas9 ribonucleoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:10437-42
- Lorenzo D, Esquerda M, Palau F, et al. Ethics and Genomic Editing Using the Crispr-Cas9 Technique: Challenges and Conflicts. *Nanoethics* 2022;16:313-21

BIOBANCHE GENETICHE E TISSUTALI

Xena Giada Pappalardo, Gaia Scionti, Enrico Parano

Le biobanche, o banche biologiche, sono collezioni di campioni biologici umani, come tessuti, fluidi corporei e campioni di DNA, che sono conservati per scopi di assistenza medica e ricerca scientifica. Esistono due tipologie di biobanche: le strutture di ricerca senza scopo di lucro e le strutture private che svolgono un servizio a pagamento per la conservazione dei campioni biologici umani.

Dai campioni biologici si possono infatti ottenere informazioni preziose sulla genetica e la fisiologia umana, che possono essere utilizzate per condurre studi scientifici e approfondire la comprensione delle malattie umane. Di conseguenza, questo permette di fare progressi nella diagnosi, nella prevenzione e nel trattamento delle malattie, contribuendo alla scoperta di nuovi farmaci e di trattamenti terapeutici mirati.

Le biobanche facilitano il collegamento tanto auspicato tra la ricerca di base e la pratica clinica, favorendo la cosiddetta 'ricerca traslazionale'. Infatti, il loro ruolo nella sanità è diventato sempre più assimilabile a quello di un'infrastruttura indispensabile per l'avanzamento della ricerca clinica, soprattutto per gli studi orientati verso la personalizzazione delle cure mediche. In particolare, grazie alla caratterizzazione genetica e molecolare dei campioni biologici raccolti e conservati nelle biobanche, si possono identificare varianti genetiche associate a determinate malattie o valutare le risposte ai farmaci. Va inoltre ricordato che le biobanche sono un patrimonio per l'avanzamento della ricerca scientifica sia di biomarcatori predittivi, sia per validare nuovi test diagnostici o monitorare l'efficacia dei test esistenti, al fine di adattare le cure in base alle caratteristiche individuali di ciascun paziente e ridurre gli effetti collaterali. Il materiale biologico conservato rappresenta infatti una risorsa di campioni di riferimento per valutare non solo l'accuratezza e la sensibilità dei test diagnostici da implementare nella pratica clinica quotidiana, ma anche da usare in caso di emergenze sanitarie come epidemie o pandemie, favorendo iniziative che possano accelerare le strategie di prevenzione e la formulazione di farmaci e vaccini più efficienti. Inoltre, il loro contributo è noto anche nel campo degli studi epidemiologici per comprendere la distribuzione delle malattie nella popolazione e identificare dei potenziali fattori di rischio.



In base alle finalità, si distinguono:

- 1) biobanche focalizzate sulla raccolta, la conservazione e la ricerca di malattie specifiche “*disease-oriented*”, come le malattie genetiche rare,
- 2) biobanche che possono avere un ampio spettro di campioni biologici per vari tipi di studi sul piano preventivo, diagnostico, terapeutico o della salute riproduttiva.

Quest’ultima tipologia è la più riconosciuta per la forte valenza sociale, prima che scientifica.

In Italia, le biobanche dedicate alla preservazione della fertilità tramite la crioconservazione dei gameti (ovuli e spermatozoi) e degli embrioni per la procreazione medicalmente assistita (PMA), sono disposte dal Servizio Sanitario Nazionale per coloro che si sottopongono a terapie potenzialmente dannose (es. pazienti oncologici in età riproduttiva), per i pazienti a rischio di esaurimento gonadico come nei casi di menopausa precoce, per i soggetti con lesioni midollari o affetti da patologie genetiche rare.

In caso di campioni provenienti da minori, esiste una regolamentazione specifica rivolta alle cosiddette ‘biobanche pediatriche’ stabilita dal Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri (<https://bioetica.governo.it/it/pareri/pareri-e-risposte/biobanche-pediateriche/>).

Le biobanche possono sollevare diverse controversie etiche associate alla conservazione e all'utilizzo dei campioni umani. Di seguito sono riportate alcune delle principali controversie etiche associate alle biobanche:

1. *Privacy e protezione dei dati*: è fondamentale garantire che i dati dei donatori siano adeguatamente anonimizzati e che le misure di sicurezza siano in atto per prevenire l'accesso non autorizzato o l'abuso delle informazioni personali.
2. *Consenso informato*: le biobanche devono garantire che il consenso informato sia ottenuto in modo chiaro, libero e volontario in modo che i donatori siano pienamente informati sui progetti di ricerca, sugli scopi per cui verranno utilizzati i campioni e sui rischi e benefici associati alla partecipazione.
3. *Proprietà dei campioni biologici*: sorgono questioni etiche sulla proprietà dei campioni biologici e dei dati all'interno delle biobanche. Chi ha il diritto di possedere e controllare i campioni? Alcune biobanche richiedono che i donatori cedano la proprietà dei campioni e dei dati, mentre altre adottano un modello di condivisione o di licenza. Questa questione può sollevare dibattiti sulle implicazioni dei diritti di proprietà, l'accesso futuro ai campioni e i diritti dei donatori stessi.

- 4 *Equità nell'accesso*: l'accesso alle biobanche può essere soggetto a questioni etiche legate all'equità. È importante assicurare che l'accesso alle risorse delle biobanche sia equo e non discriminatorio. Ciò implica considerare le disuguaglianze socioeconomiche, l'accesso dei gruppi svantaggiati e la distribuzione equa dei benefici derivanti dalla ricerca basata sui campioni biologici.
5. *Utilizzo dei campioni per scopi diversi*: è importante garantire che le biobanche rispettino gli accordi di consenso informato e che i campioni vengano utilizzati solo per gli scopi autorizzati.

È fondamentale assicurare che le biobanche operino in conformità con le norme etiche e le regolamentazioni vigenti. La trasparenza, la responsabilità e la partecipazione degli *stakeholder*, inclusi i donatori, sono elementi chiave per affrontare le controversie etiche e garantire il corretto funzionamento delle biobanche. Pertanto, è nata l'organizzazione internazionale delle biobanche, ISBER (<https://www.isber.org/>). Da allora, tutte le biobanche riconosciute devono seguire procedure standard per la raccolta e la conservazione dei campioni.

Tuttavia, ci sono alcune differenze generali che possono essere considerate tra le biobanche nei vari stati europei e nel resto del mondo.

Vi sono stati con un sistema centralizzato in cui esiste una biobanca nazionale che coordina la raccolta e la gestione dei campioni biologici, mentre altri paesi possono avere un approccio più decentralizzato con biobanche regionali o ospedaliere indipendenti.

Alcuni paesi possono avere una regolamentazione più rigorosa e specifica per le biobanche rispetto ad altri; pertanto, le politiche e i requisiti differenti da Paese a Paese possono limitare le possibilità di accesso.

Ad esempio, in Italia, le Linee Guida della legge 40/2004, che regolano il ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), revisionate nel 2014, rendono oggi possibile la fecondazione omologa ed eterologa per le coppie eterosessuali, mentre è ancora vietata ai single e alle coppie omosessuali, che invece è consentita in molti Paesi europei.

In Italia è vietata anche la "maternità surrogata", tramite il ricorso a una donna estranea alla coppia per portare avanti la gravidanza, procedura che è consentita in un numero limitatissimo di altri Paesi soprattutto extra UE.

Sul piano delle collaborazioni internazionali, vi sono delle strutture che mantengono un'impostazione più privatizzata e non unificata alla rete internazionale delle biobanche, ponendo dei notevoli limiti alla fruibilità dei dati conservati per il monitoraggio statistico-epidemiologico e per il progresso medico-scientifico.



Anche sul tema del consenso dei donatori, alcuni Paesi possono richiedere consensi molto specifici e dettagliati, mentre altri possono avere requisiti più flessibili, così come la protezione della privacy e dei dati personali dei donatori può variare a seconda del contesto giuridico nazionale.

In Italia, le biobanche sono gestite da diverse organizzazioni, tra cui università, ospedali, centri di ricerca e consorzi. Alcune delle biobanche più importanti e ben note sono:

1. Biobanca Nazionale del CIB (Consorzio Interuniversitario per le Biotecnologie): è la principale biobanca in Italia, impegnata a raccogliere campioni biologici da diverse patologie e condizioni, consentendo la ricerca scientifica su scala nazionale.
2. Biobanca del Telethon è specializzata nella raccolta di campioni biologici da pazienti affetti da malattie genetiche rare.
3. Biobanche ospedaliere e universitarie: molti ospedali e università in Italia hanno le proprie biobanche, sono spesso collegate a programmi di ricerca specifici, dove vengono conservati campioni biologici dei pazienti per finalità diagnostiche e di ricerca.
4. Biobanche regionali: alcune regioni italiane hanno sviluppato biobanche regionali per la raccolta di campioni biologici a fini di ricerca.

In sintesi, le biobanche genetiche e tissutali sono importanti per la ricerca medica e scientifica e possono portare a nuovi trattamenti per le malattie. Tuttavia, è importante che l'utilizzo di queste biobanche sia svolto in modo etico e trasparente, rispettando i diritti e la privacy delle persone coinvolte.

Bibliografia essenziale

- Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch* 2021;479(2):233-46
- Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. *J Transl Med* 2019;17(1):172
- Cannovo N, Guarino R, Fedeli P. Ethical and deontological aspects of pediatric biobanks: the situation in Italy. *Cell Tissue Bank* 2020;21:469-77
- Budimir D, Polasek O, Marusić A, et al. Ethical aspects of human biobanks: a systematic review. *Croat Med J* 2011;52:262-79
- Akyüz K, Chassang G, Goisauf M, et al. Biobanking and risk assessment: a comprehensive typology of risks for an adaptive risk governance. *Life Sci Soc Policy* 2021;17:10
- Cannovo N, Cingolani M, Guarino R, Fedeli P. Regulation of Biobanks in Italy. *Front Pediatr* 2020;8:415

BIODIVERSITÀ: UN PATRIMONIO DA DIFENDERE

Salvatore Cacciola, Antonino Gulino

Biodiversità è, probabilmente, assieme a ecologia, sostenibilità, inclusione e resilienza, uno dei termini più usati tra che si occupa di ambiente, di economia, di agricoltura e di sviluppo. Il successo di questa abbreviazione, in inglese *biological diversity*, ha varie motivazioni sia di carattere culturale sia economica, naturalistica. La sua diffusione ha interessato tanto gli scienziati, gli addetti ai lavori e il grande pubblico dei media.

L'uso del termine in ambito scientifico risale alla fine degli anni ottanta dello scorso secolo ad opera di un entomologo, Eduard O. Wilson. Molteplici sono le definizioni di biodiversità, la maggior parte di queste sono collocate nell'ambito delle scienze "della vita", dalla biologia alle scienze naturali, all'agronomia, ma il termine è in uso anche tra gli economisti, i sociologi e gli antropologi culturali. L'Enciclopedia Treccani 2023 definisce la biodiversità come "*la variabilità tra gli organismi viventi all'interno di una singola specie (diversità genetica), fra specie diverse e tra ecosistemi*". Questa versatilità di descrivere situazioni naturali sia micro che macro, assieme a un'indubbia enfasi evocativa hanno decretato il successo del concetto o dei concetti di biodiversità.

Scegliere di occuparsi di biodiversità nella ricerca scientifica e nella divulgazione significava utilizzare un "concetto sensibilizzante" o una chiave di lettura in grado di porre uno sguardo critico sui mutamenti ambientali e ha consentito un'analisi in grado di comprendere l'osservazione dell'equilibrio dinamico della biosfera. Biodiversità come oggetto di ricerca, come unità di misura e di comparazione di analisi naturalistiche, biochimiche, agronomiche, ma anche come metafora per descrivere le trasformazioni dell'intero ecosistema.

Dagli anni '90 in poi la biodiversità è stata osservata in termini quantitativi (intensità, carenza, assenza) riconducendola alla minore/maggiore presenza di specie animali e varietà vegetali, scomparsa/apparizione di determinate forme di vita sulla terra e nelle acque. Il focus degli studiosi è stato centrato sulle cause della riduzione della biodiversità, sulle conseguenze e le ripercussioni che la scomparsa di una specie e/o sulla riduzione del tasso di biodiversità.

Sono stati studiati gli "effetti domino" delle situazioni critiche di biodiversità, ad esempio: la perdita di una specie può avere effetti deleteri nei riguardi di altre specie e dell'intero ecosistema. Lo sfruttamento non sostenibile di intere aree del pianeta, i condizionamenti dei mercati internazionali del cibo, un perdurante



comportamento predatorio delle multinazionali sementiere e delle derrate alimentari nelle aree povere del mondo, la scelta produttivistica per favorire le monoculture estensive ha accelerato le dinamiche di squilibrio ecologico ed economico, provocando una drastica riduzione della biodiversità e l'abbandono di grandi aree del Pianeta (Africa, Asia, America). Accanto alle considerazioni specifiche e puntuali di biologi, naturalisti e, più in generale, "scienziati della vita", che da oltre mezzo secolo denunciano gli effetti, esclusivamente negativi, della crisi della biodiversità, lo stesso concetto di biodiversità è stato ampiamente usato per studiare la "cultura materiale" di intere popolazioni della Terra nelle ricerche di carattere sociologico, antropologico ed etico-religioso.

L'interesse scientifico e culturale sulla biodiversità *lato sensu* trova, probabilmente, le sue radici fin dagli anni '70 del secolo scorso, nelle analisi demografiche ed economiche che iniziarono ad avanzare seri dubbi sul modello lineare di sviluppo economico dei Paesi ad alto livello di industrializzazione e denunciarono "i limiti dello sviluppo" oltre che la inderogabile necessità di un cambiamento ecologista e ambientalista.

Nel 1972, viene pubblicato il Rapporto del *System Dynamics group Massachusetts Institute of Technology* (MIT) per il progetto del Club di Roma sui dilemmi dell'umanità. Il Rapporto del MIT ha influenzato per diversi decenni il dibattito politico-culturale internazionale ed è stato uno spartiacque tra i sostenitori entusiasti ed acritici delle miracolose sorti del progresso tecnologico ed industriale e chi avanzava obiezioni critiche sui limiti dello sviluppo. L'attenzione alla riduzione della biodiversità, come dato empirico si innesta certamente nell'alveo del ripensamento del modello economico industriale e dei "punti di non ritorno" ambientali ed economici.

Seppur in modo implicito, si notano forti nessi tra i sostenitori della tutela della biodiversità (animale, vegetale, umana e sociale) e i teorici del "limite dello sviluppo". Aurelio Peccei e il Club di Roma (1972) sostennero la necessità e l'urgenza del cambio di modello di sviluppo, ed è stato necessario un ventennio perché nel 1992, a Rio de Janeiro nel 1992 nel corso della conferenza dell'ONU sull'ambiente e lo sviluppo venisse firmata una Convenzione internazionale sulla biodiversità e lo sviluppo sostenibile. L'uso sostenibile delle risorse biologiche viene fortemente correlato con la possibilità di garantire la biodiversità e la sovranità degli Stati sulle proprie risorse naturali. Il nostro Paese ha ratificato la convenzione sulla biodiversità dell'ONU nel 1994. La fase attuativa prevedeva:

- 】 un'attività conoscitiva e di mappatura del patrimonio naturale (geni, specie, popolazioni, habitat, ecosistemi, etc.) relativamente agli assetti strutturali sia per i processi funzionali;
- 】 il monitoraggio e di studio sistematico delle variazioni del patrimonio di biodiversità.

Il piano nazionale ha previsto prioritariamente la tutela e la conservazione degli ecosistemi attraverso l'ampliamento delle aree protette, dei parchi, dei siti di interesse comunitario etc. Con la crescita di una sensibilità ambientalista in Italia si è registrata dalla seconda metà degli anni '90 una produzione normativa e un impegno significativo degli enti locali. Tutte queste strategie e politiche nazionali e locali hanno posto al centro il tema della tutela e del contrasto alla diminuzione della biodiversità ma complessivamente si sono rivelate insufficienti e deboli rispetto al consumo di terra a favore degli insediamenti urbani e industriali, dei livelli di inquinamento e dei cambiamenti climatici, tutti fattori che hanno modificato in senso negativo l'ambiente e riducono il tasso di biodiversità naturale. Il tema da diverso tempo è uscito dai laboratori di ricerca e dalle cattedre universitarie ed è diventato un contenuto dibattuto nei dibattiti culturali sulle emergenze ambientali. Nell'Enciclica *Laudato Si'* (2015) è dedicato un intero paragrafo del capitolo primo, proprio alla "perdita della biodiversità". Non sono evidenziati in maniera generica e moralistica il rischio per la nostra ecosfera ma viene effettuata un'analisi puntuale e documentata delle cause e delle possibili soluzioni alla crisi ambientale. La consapevolezza che *"anche le risorse della terra vengono depredate a causa di modi di intendere l'economia e l'attività commerciale e produttiva troppo legati al risultato immediato. La perdita di foreste e boschi implica allo stesso tempo la perdita di specie che potrebbero costituire nel futuro risorse estremamente importanti, non solo per l'alimentazione, ma anche per la cura di malattie e per molteplici servizi"*.

In ciò si afferma la stretta relazione tra approccio tradizionale di tutela dell'ambiente alla cosiddetta "ecologia integrale" per la quale si afferma che *"non possiamo fare a meno di riconoscere che un vero approccio ecologico diventa sempre più un approccio sociale, che deve integrare la giustizia nelle discussioni sull'ambiente, per ascoltare tanto il grido della terra quanto il grido dei poveri"*. È dentro una prospettiva globale che vanno letti i cambiamenti climatici e i rischi di estinzione delle specie animali e vegetali. Sempre in questa enciclica viene affermato che *"le diverse specie contengono geni che possono essere risorse-chiave per rispondere in futuro a qualche necessità umana o per risolvere qualche problema ambientale. Ma non basta pensare alle diverse specie solo come eventuali "ri-*



sorse" sfruttabili, dimenticando che hanno un valore in sé stesse. Ogni anno scompaiono migliaia di specie vegetali e animali che non potremo più conoscere, che i nostri figli non potranno vedere, perse per sempre. La stragrande maggioranza si estingue per ragioni che hanno a che fare con qualche attività umana. Per causa nostra, migliaia di specie non daranno gloria a Dio con la loro esistenza né potranno comunicarci il proprio messaggio. Non ne abbiamo il diritto." La proposta di ripensare anche il ruolo di dominio degli esseri umani sulla natura e sull'impronta ecologica dei popoli e della tecnologia viene costantemente ribadito in varie parti dell'enciclica: "È vero che l'essere umano deve intervenire quando un geosistema entra in uno stadio critico, ma oggi il livello di intervento umano in una realtà così complessa come la natura è tale, che i costanti disastri causati dall'essere umano provocano un suo nuovo intervento, in modo che l'attività umana diventa onnipresente, con tutti i rischi che questo comporta. Si viene a creare un circolo vizioso in cui l'intervento dell'essere umano per risolvere una difficoltà molte volte aggrava ulteriormente la situazione. Per esempio, molti uccelli e insetti che si estinguono a motivo dei pesticidi tossici creati dalla tecnologia, sono utili alla stessa agricoltura, e la loro scomparsa dovrà essere compensata con un altro intervento tecnologico che probabilmente porterà nuovi effetti nocivi. Sono lodevoli e a volte ammirevoli gli sforzi di scienziati e tecnici che cercano di risolvere i problemi creati dall'essere umano. Ma osservando il mondo notiamo che questo livello di intervento umano, spesso al servizio della finanza e del consumismo, in realtà fa sì che la terra in cui viviamo diventi meno ricca e bella, sempre più limitata e grigia, mentre contemporaneamente lo sviluppo della tecnologia e delle offerte di consumo continua ad avanzare senza limiti. In questo modo, sembra che ci illudiamo di poter sostituire una bellezza irripetibile e non recuperabile con un'altra creata da noi. Quando si analizza l'impatto ambientale di qualche iniziativa economica, si è soliti considerare gli effetti sul suolo, sull'acqua e sull'aria, ma non sempre si include uno studio attento dell'impatto sulla biodiversità, come se la perdita di alcune specie o di gruppi animali o vegetali fosse qualcosa di poco rilevante. Le strade, le nuove colture, le recinzioni, i bacini idrici e altre costruzioni, vanno prendendo possesso degli habitat e a volte li frammentano in modo tale che le popolazioni animali non possono più migrare né spostarsi liberamente, cosicché alcune specie vanno a rischio di estinzione. Esistono alternative che almeno mitigano l'impatto di queste opere, come la creazione di corridoi biologici". L'enciclica sulla cura della casa comune rappresenta sicuramente per il mondo dei credenti sia per i laici un contributo di grande efficacia e chiarezza che scioglie qualunque dubbio sull'importanza della tutela della biodiversità, collocando essa stessa in un orizzonte interpretativo puntuale e particolarmente innovativo.

La necessità di un nuovo sguardo sulla biosfera e sulle vite di chi sta ai margini; per usare un'affermazione di Papa Francesco il superamento della "società dello scarto" si può realizzare nell'ottica dell'ecologia integrale.

In un saggio del 2020 Miguel Antonio Altieri (*Berkeley University of California*) e Clara Ines Nicholls (Centro Latino-americano di ricerche agro-ecologiche CE-LIA) sostengono che *"la maggior parte degli attuali problemi globali quali: carenze energetiche, scarsità di acqua, degrado ambientale, cambiamenti climatici, disuguaglianze economiche, insicurezza alimentare e altri ancora, non possono essere affrontati isolatamente perché essi sono interconnessi ed interdipendenti. Quando qualcuno di questi problemi si aggrava, gli effetti si diffondono in tutto il sistema esasperando gli altri problemi"*.

Numerosi sono ormai i documenti internazionali che sostengono la necessità di un nuovo modello di sviluppo non centrato sullo sfruttamento intensivo della terra e su un'agricoltura convenzionale ormai al collasso.

Il riferimento ai 17 obiettivi dell'Agenda ONU 2030, agli obiettivi della strategia PAA EU del VII Piano d'Azione ambientale europeo (2014-2020), integrata con le finalità e gli obiettivi della "Rete Natura 2000", alle Linee Guida dell'agricoltura biologica 3.0 dell'IFOAM e al *Green New Deal* Europeo, risultano delle indicazioni strategiche per avviare la costruzione di un nuovo modello di sviluppo economico e sociale che abbia al centro il tema della biodiversità naturale, sociale, antropologica.

Ci sono nuove frontiere già indagate dalle "scienze della vita" che affermano la stessa sopravvivenza del nostro pianeta sia proprio da ricondurre al grado e alla estensione della biodiversità in tutti i suoi aspetti, in una dimensione macro/collettiva/sistemica e nella dimensione micro/individuo, intra e transpersonale.

Gli anni '70 hanno posto nel dibattito culturale, politico e socio-sanitario il rispetto per il diverso, non più da segregare e da stigmatizzare, ma da reinserire nella società. Il movimento internazionale di operatori sanitari, sociali e di attivisti contro le istituzioni totali ha rappresentato un altro passaggio culturale di estrema importanza che ha rivoluzionato il concetto di salute/malattia, di normalità e di devianza. La malattia mentale diventa la metafora e il luogo della critica ai sistemi coercitivi e alla costruzione dei processi di esclusione/inclusione.

Lo studio dei fenomeni intrapsichici si intrecciava con la critica sociale a tutte le forme di emarginazione sociale. L'osservazione dei comportamenti e la possibilità di fare coesistere le diverse forme della malattia mentale divennero gli obiettivi di un'intera generazione di operatori sanitari, medici e militanti politici. Mente, malattia e società andavano rivisitate con un forte gradiente culturale.



La novità degli ultimi decenni invece è data da un nuovo orizzonte prodotto dalle ricerche dei neuroscienziati con il funzionamento del cervello umano.

La diversità viene riconosciuta ma si apre un varco sui diversi funzionamenti delle reti neuronali. La medicina aiutata dalle nuove indagini diagnostiche è in grado di osservare i meccanismi interni del cervello umano. In alcuni casi, come nello studio dell'autismo il tema della biodiversità si declina in una nuova acquisizione teorica e comportamentale. Siamo di fronte, per usare il titolo di un libro scritto da un giovane autistico che racconta "dal di dentro" i pensieri e le emozioni di un paziente, a *una mente diversa*, perché differenti sono i modi che usano i soggetti neurotipici di conoscere il mondo e di comunicare. I soggetti autistici hanno un diverso *sistema operativo*, afferma Federico De Rosa, la loro biodiversità si spiega con essere l'essere neurodiversi. Vengono quindi in parte superati gli schemi mentali deviante/integrato per fare posto ad un altro lessico: neurotipico e neurodiverso, ma soprattutto individuo/uomo da accettare e rispettare per la sua grande ricchezza, il suo essere diverso.

Forse siamo in presenza ad una nuova frontiera del dibattito sulla biodiversità strettamente legato ai principi della bioetica?

Bibliografia essenziale

- Altieri MA, Nicholls CI. Centro Latino-americano di ricerche agro-ecologiche – CELIA, 2020
- De Rosa F. Una mente diversa. Sanpaolo edizioni, Milano, 2020
- Wilson EO. La diversità della vita. Rizzoli edizioni, 1993
- L'Enciclopedia Treccani on line, 2023

LA GESTIONE DEI PRINCIPI ETICI PER L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN PEDIATRIA

Alberto Eugenio Tozzi, Maria Elisabetta Di Cosimo

Le applicazioni di intelligenza artificiale in pediatria rappresentano ormai una realtà che rapidamente investirà la maggior parte delle attività cliniche con un grande potenziale verso il miglioramento della qualità delle cure. Per questo motivo è essenziale che il pediatra si impadronisca di alcuni concetti di base che non necessariamente devono includere la competenza tecnica, ma che sono necessari per comprendere le possibili applicazioni e i limiti. Di fatto, le applicazioni di intelligenza artificiale non possono essere considerate autonome, dovrebbero essere il più possibile comprensibili nel loro funzionamento, e dovrebbero essere sviluppate evitando possibili distorsioni. Le implicazioni etiche nell'uso di questa tecnologia sono particolarmente rilevanti in pediatria e per questo motivo è importante discutere ed elaborare raccomandazioni che consentano un uso razionale di questa tecnologia per la nostra specialità. D'altra parte, le evidenze disponibili in questo particolare dominio non sono molte. Di conseguenza, i comportamenti che possono essere suggeriti saranno progressivamente e velocemente aggiornati alla luce dei dati che saranno a disposizione.

I dati per lo sviluppo di applicazioni di intelligenza artificiale per la pediatria

Le applicazioni di intelligenza artificiale sono basate sull'addestramento di algoritmi attraverso dati che rappresentano esempi con i quali questa tecnologia elabora risultati come la predizione del decorso di una patologia o la classificazione di un'immagine diagnostica. L'implicazione di questo assunto è che i dati utilizzati per l'addestramento delle applicazioni di intelligenza artificiale devono essere rappresentativi della popolazione nella quale questi strumenti devono essere usati e la loro qualità deve essere elevata per riflettere fedelmente i fenomeni clinici e fisiopatologici utili per la loro applicazione. È noto inoltre che queste applicazioni sono tanto più accurate quanto più grande è la quantità di dati con la quale vengono addestrati. Di conseguenza, applicazioni di intelligenza artificiale basate su dati relativi a un piccolo gruppo di pazienti di un singolo centro clinico sono poco accurate quando vengono applicate alla popolazione più generale.



La riflessione sui dati utili per lo sviluppo di applicazioni per l'intelligenza artificiale è inoltre importante in pediatria per le caratteristiche del bambino: la popolazione pediatrica è per definizione vulnerabile, rappresenta una frazione minore della popolazione generale, ed è anche in continua evoluzione per il processo di crescita. Per la prima considerazione, valgono le riflessioni alle quali siamo abituati per qualsiasi intervento sanitario nel minore: algoritmi non accurati, nei quali non siano sistematicamente applicati i principi di etica ed equità durante il processo di sviluppo della tecnologia, possono incorporare distorsioni rilevanti incluse quelle che riguardano l'etnia e il gruppo sociale di appartenenza.

La seconda considerazione riguarda la numerosità degli individui e dei pazienti di questo gruppo di età che può essere difficile da reperire specie quando sia necessario lavorare sulle malattie rare.

Infine, al contrario della popolazione adulta nella quale alcuni parametri clinici sono stabili nel tempo, il bambino nel suo processo di crescita subisce numerose variazioni fisiopatologiche che limitano la generalizzabilità delle applicazioni di intelligenza artificiale se non viene assicurata la rappresentatività dei vari gruppi di età. Inoltre, più che le applicazioni per l'età adulta, quelle per la pediatria dovrebbero essere verificate ed eventualmente aggiornate di frequente.

In generale, la cura della qualità e della rappresentatività dei dati assume grande importanza nello sviluppo delle applicazioni di intelligenza artificiale. Inoltre, la ricerca di dati e informazioni da sorgenti multiple, aumenta le complessità di sviluppo di queste applicazioni soprattutto dal punto di vista regolatorio.

La protezione della privacy

La protezione della privacy rappresenta uno dei cardini delle regole nazionali e internazionali per la salvaguardia riguardo possibili frodi e altre azioni criminali. Nelle applicazioni di intelligenza artificiale, la necessità di combinare grandi quantità di dati nelle dimensioni più diverse, da quelle genetiche e genomiche a quelle cliniche e oltre, pone effettivamente un rischio per la compromissione della privacy e dell'identità del paziente. Nonostante i dati utilizzati per le attività di ricerca e sviluppo debbano essere anonimizzati, alcune caratteristiche cliniche peculiari (basti pensare alle malattie rare) o la stessa applicazione di strumenti di intelligenza artificiale potrebbero consentire di reidentificare il paziente anche senza dati anagrafici.

Il trasferimento di dati sensibili come quelli clinici, inoltre, rappresenta un rischio anche per usi o attacchi malevoli.

La regolamentazione attuale, la *General Data Protection Regulation* (GDPR), pone una serie di limitazioni alla condivisione dei dati proprio per contrastare i rischi. L'Unione Europea sta promulgando una ulteriore regolamentazione (the *AI Act*) che, sebbene non sia specifica per le applicazioni sanitarie, definisce alcune restrizioni come il riconoscimento facciale e la profilazione delle persone per la prima volta nella storia. L'equivalente della GDPR negli USA (HIPAA), sebbene meno restrittiva, impone comunque una serie di misure precauzionali per preservare la privacy del paziente.

Queste misure sono complesse e non si limitano alla sola anonimizzazione o pseudo-anonimizzazione dei dati. Proprio per questa complessità e per la necessità di evitare qualsiasi danno ai pazienti, le strutture sanitarie esercitano un controllo molto severo sulle informazioni dei pazienti stessi e sulla loro condivisione. Tuttavia, le limitazioni derivanti dall'applicazione di queste regole non facilitano la condivisione dei dati che è invece cruciale per lo sviluppo di applicazioni di intelligenza artificiale che producano risultati accurati. È necessario trovare un bilancio tra la necessità di conservare la privacy dell'individuo e lo sviluppo di strumenti di intelligenza artificiale che possono avere un impatto positivo sulle cure pediatriche.

Il digital divide

Il grande potenziale delle applicazioni digitali per semplificare e migliorare le cure deve essere considerato alla luce della possibilità che queste stesse tecnologie possano discriminare chi non ha familiarità con esse. Nel caso dell'intelligenza artificiale il rischio da considerare attentamente è che questa tecnologia sia riservata ad alcune popolazioni ristrette che per motivi di convenienza e di stato sociale hanno più facile accesso a essa. L'accesso alle tecnologie è probabilmente una delle sfide da vincere (e non solo a vantaggio della salute) per superare qualsiasi discriminazione. Allo stesso tempo, le applicazioni di intelligenza artificiale possono rappresentare una risorsa specialistica, magari per una diagnosi difficile, ma che, al contrario dello specialista in carne e ossa, può essere facilmente messa a disposizione a distanza. Questa opportunità va attentamente considerata per garantire a chiunque, indipendentemente dal luogo in cui si trovano, dal tempo, e dallo strato sociale, il diritto alla salute.

Nello sviluppo e nell'applicazione di tecniche di intelligenza artificiale è opportuno quindi considerare il loro uso per il superamento delle disuguaglianze nell'accesso alle cure.



Bisogna notare che in pediatria esiste il vantaggio di avere a che fare con famiglie giovani che hanno grande dimestichezza con le tecnologie e che di conseguenza il rischio di discriminazione è ragionevolmente ridotto.

La responsabilità professionale

Siamo vicini a uno scenario nel quale gli strumenti di intelligenza artificiale guideranno le decisioni cliniche e ci aiuteranno in altre operazioni complesse nella cura del paziente, talvolta rendendole automatiche o semiautomatiche. Due possibili rischi vanno attentamente considerati.

Il primo riguarda la **possibilità che le applicazioni di intelligenza artificiale commettano errori**. Questa possibilità va minimizzata sia alimentando lo sviluppo degli algoritmi con basi di dati di grandi dimensioni, rappresentative e generalizzabili, sia curando la metodologia di sviluppo degli algoritmi stessi per la massima accuratezza. Nel caso tuttavia che questi sistemi incorrano in un errore che provoca un danno al paziente, la responsabilità andrà attribuita allo sviluppatore dell'algoritmo o al medico che ne ha applicato i risultati? Anche se la decisione ultima dovrebbe spettare al clinico, questo interrogativo non ha ancora trovato una soluzione univoca e sarà uno dei temi da definire nel prossimo futuro.

L'altro aspetto da considerare riguarda la **possibile perdita dell'esperienza clinica** una volta che venga rimpiazzata dall'intelligenza artificiale (*deskilling*). Questo è un problema che si presenta anche in altre professioni. Ad esempio, nell'aviazione civile, molte delle attività di pilotaggio dei velivoli sono automaticamente eseguite da applicazioni di intelligenza artificiale. I piloti, tuttavia, devono sottostare a periodiche sessioni di addestramento su simulatori di volo proprio per non perdere alcune capacità che potrebbero essere preziose in situazioni nelle quali le risorse di intelligenza artificiale non sono disponibili.

Alla luce di queste criticità, diverse agenzie internazionali hanno sottolineato la necessità di attenersi ad alcuni principi fondamentali nello sviluppo e nell'applicazione delle applicazioni di intelligenza artificiale che riguardano l'aderenza ai principi etici per evitare discriminazioni e distorsioni, l'inclusività per garantire l'accesso a chiunque, l'aggiornamento continuo per garantire la massima efficacia, la garanzia della privacy del paziente e la trasparenza nel processo di sviluppo e applicazione. Oltre ai principi fondamentali del rispetto dell'autonomia umana, della sicurezza del paziente e di equità, le agenzie internazionali convergono

verso un lavoro multidisciplinare che consenta anche di stabilire chiaramente le responsabilità di ciascuno dei protagonisti nello sviluppo di questa tecnologia.

La lettura critica degli articoli scientifici su interventi di intelligenza artificiale per la salute

Dato che le evidenze scientifiche rappresentano una solida base per le decisioni cliniche che integrano i principi etici, sarà necessario abituarsi progressivamente a una valutazione critica dei lavori scientifici che descrivono lo sviluppo e l'applicazione di strumenti per la pediatria basati sull'intelligenza artificiale. Anche se i principi generali sono del tutto simili a quelli da seguire per la valutazione degli articoli scientifici su altri argomenti, è importante fare attenzione ad alcuni dettagli che permettono di identificare potenziali distorsioni nello sviluppo di questi strumenti e conseguenti limiti di applicazione. In particolare è utile una revisione accurata delle sorgenti e del trattamento dei dati utilizzati per l'addestramento degli algoritmi, e delle informazioni sulle modalità di finanziamento dello sviluppo di questi strumenti che possono essere legate a distorsioni di selezione con impatto sociale. La lettura critica di questi articoli dovrà valutare la performance dei modelli sviluppati, il contesto clinico nel quale questi dovrebbero essere utilizzati, e la loro generalizzabilità. Una sintesi elementare degli aspetti da valutare durante la lettura degli articoli scientifici su questo argomento che esclude i dettagli tecnici è riportata in Tabella 1.

Tabella 1 - Criteri elementari da valutare durante la lettura di un articolo scientifico su applicazioni di intelligenza artificiale in pediatria

Elemento	Dettaglio
Identificare il quesito di ricerca	Verificare la rilevanza del quesito di ricerca per la pratica clinica. Ad esempio: un algoritmo per la diagnosi differenziale delle malattie croniche intestinali nel bambino è più accurato del pediatra in un setting tradizionale?
Verificare il disegno di studio	Si tratta di uno studio osservazionale o di uno studio sperimentale? Ad esempio: uno studio osservazionale retrospettivo sull'accuratezza di un algoritmo nella classificazione dei tumori cerebrali valutando le immagini diagnostiche
Valutare la dimensione del campione	Sebbene il calcolo formale della dimensione del campione per uno studio che valuti tecniche di intelligenza artificiale sia più complesso che negli studi clinici, un numero cospicuo di osservazioni è importante per garantire la precisione dell' <i>outcome</i> , mentre un numero piccolo di casi non potrà generare risultati affidabili



Elemento	Dettaglio
Valutare la sorgente dei dati utilizzati per l'addestramento degli algoritmi	I dati utilizzati per il training degli strumenti di intelligenza artificiale dovrebbero essere eterogenei e rappresentare la diversità delle osservazioni, possibilmente da centri clinici diversi
Valutare quali dati vengono usati per la validazione degli algoritmi	È importante verificare che la validazione non avvenga solo sulla stessa base di dati utilizzati per l'addestramento ma anche su dati esterni. Quando possibile, la performance degli algoritmi dovrebbe essere paragonata a quella dell'operatore sanitario in persona
Valutare la performance degli algoritmi	Possono essere utilizzati per descrivere questo parametro diversi indici come la sensibilità, la specificità e le curve ROC oltre ad altri indici statistici
Valutare alcune considerazioni etiche	Indagare se nello sviluppo degli algoritmi sono state tenute in considerazione la protezione della privacy, la prevenzione delle distorsioni e la trasparenza
Valutare la generalizzabilità	Sulla base delle caratteristiche del campione usato per l'addestramento degli algoritmi e dei dati utilizzati per la validazione, verificare l'applicabilità ad altre popolazioni di interesse
Valutare eventuali conflitti di interesse degli autori	Ricerca sistematicamente le fonti di finanziamento per lo sviluppo delle tecnologie e delle pubblicazioni scientifiche e valutarne l'impatto
Valutare l'impatto clinico	Verificare l'impatto dell'intelligenza artificiale sugli <i>outcome</i> clinici

La comunicazione con il paziente e la sua famiglia e il consenso informato

Gli strumenti basati sull'intelligenza artificiale rappresentano a tutti gli effetti un intervento medico e come tali richiedono un'appropriate informazione del paziente e della famiglia e, in alcuni casi, un consenso informato. Purtroppo il funzionamento degli algoritmi di intelligenza artificiale si fonda su meccanismi troppo complessi per essere ridotti a una breve spiegazione.

Si parla per questo di scarsa trasparenza degli algoritmi o di *black box*.

Gli elementi che possono contribuire alla trasparenza degli algoritmi sono la descrizione delle sorgenti dei dati utilizzati per l'addestramento e la tipologia dei dati stessi, le modalità con le quali questi vengono sviluppati, le industrie che hanno partecipato al loro sviluppo ed altre informazioni di contesto. Peraltro, il consenso informato è richiesto per il trattamento dei dati del paziente quando questi vengano usati per addestrare un algoritmo basato su questa tecnologia. Bisogna ricordare che il consenso informato va richiesto ogni qual-

volta il dato del paziente venga utilizzato per un certo scopo.

Non sono ammessi quindi consensi informati generici che autorizzano l'uso dei dati per scopi multipli e non chiaramente descritti.

Il paziente, d'altra parte, può esercitare il diritto all'oblio, cioè richiedere la cancellazione dei suoi dati dai sistemi utilizzati per sviluppare applicazioni di intelligenza artificiale.

Queste circostanze rappresentano attualmente un problema per lo sviluppo di nuove applicazioni, dato che valgono anche per dati retrospettivi.

Inevitabilmente, le difficoltà a ottenere il consenso creano distorsioni dovute all'esclusione di dati da parte di individui difficilmente raggiungibili o deceduti.

Infine, la comunicazione con il paziente risente delle scarse conoscenze del personale sanitario su questo tema che rappresenta una questione da risolvere con la formazione per tutte le specialità sanitarie.

Raccomandazioni

Un tema così trasversale come quello dell'applicazione dell'intelligenza artificiale alla pediatria richiede un fondamento etico robusto che dipende dal coinvolgimento diretto del pediatra fin dalle fasi di sviluppo di queste tecnologie. Questo scenario evolverà molto rapidamente e gli elementi di base per governare il futuro andranno progressivamente adattati. Al momento attuale possiamo identificare una serie di raccomandazioni di base che sono illustrate nella Tabella 2.

Tabella 2 - *Raccomandazioni generali nelle attività di sviluppo e di uso delle applicazioni di intelligenza artificiale che devono coinvolgere direttamente il pediatra*

Principio	Modalità
Protezione della privacy	Assicurare sempre misure robuste per la protezione dei dati incluso il consenso informato, l'anonimizzazione dei dati e la conservazione e trasmissione sicura dei dati sensibili
Riduzione delle distorsioni	Gli algoritmi di intelligenza artificiale dovrebbero essere costantemente rivisti e aggiornati per verificare la presenza di distorsioni. Dovrebbero essere adottate strategie per assicurare equità di accesso a questa tecnologia indipendentemente dalle caratteristiche sociali o personali
Trasparenza	Promuovere la trasparenza spiegando chiaramente come funzionano gli algoritmi di intelligenza artificiale, quali sono le loro limitazioni e i fattori che ne condizionano i risultati. Incoraggiare la discussione tra pediatri e famiglie sui risultati ottenuti dagli algoritmi



Principio	Modalità
Supervisione	Mantenere il controllo dell'uomo nell'uso dei sistemi basati sull'intelligenza artificiale assicurando che il pediatra rimanga responsabile delle decisioni cliniche. Stabilire strategie per prevenire gli errori, le distorsioni e gli eventi avversi
Consenso informato	Educare le famiglie all'uso degli strumenti basati sull'intelligenza artificiale per le cure, comunicare i benefici, le limitazioni e i rischi potenziali. Offrire un consenso informato specifico per l'intelligenza artificiale che coinvolga attivamente le famiglie nelle decisioni cliniche
Interazione personale	Mantenere la relazione pediatra-famiglia e garantire che l'uso degli strumenti basati sull'intelligenza artificiale non comprometta la relazione umana. Mantenere l'importanza della cura empatica e personalizzata utilizzando l'intelligenza artificiale a supporto
Metodologia	Garantire processi di valutazione rigorosi per le tecnologie basate sull'intelligenza artificiale per la pediatria inclusa la valutazione indipendente, l'analisi delle distorsioni, e la continua valutazione dell'impatto
Formazione	Garantire ai professionisti della pediatria iniziative di formazione adeguate sulle tecnologie basate sull'intelligenza artificiale, le loro applicazioni, le limitazioni e le implicazioni etiche. Incoraggiare una cultura di consapevolezza etica, di pensiero critico e uso responsabile dell'intelligenza artificiale in pediatria

Bibliografia essenziale

- Boch S, Sezgin E, Lin Linwood S. Ethical artificial intelligence in paediatrics. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(12):833-5
- Nsier H. Ethical considerations of using artificial intelligence to drive clinical decision support in pediatric medical settings. *Pediatr Res* 2023 Jan 4
- Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, et al. Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who Takes Responsibility? *Frontiers in surgery* 2022;9:862322.
- UNICEF. Policy guidance on AI for children 2.0 - NOVEMBER 2021. <https://www.unicef.org/globalinsight/media/2356/file/UNICEF-Global-Insight-policy-guidance-AI-children-2.0-2021.pdf>
- Thai K, Tsiandoulas KH, Stephenson EA, et al. Perspectives of Youths on the Ethical Use of Artificial Intelligence in Health Care Research and Clinical Care. *JAMA network open* 2023;6(5):e2310659
- Charisi V, Chaudron S, Di Gioia R, et al. Artificial Intelligence and the Rights of the Child: Towards an Integrated Agenda for Research and Policy, EUR 31048 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2022
- Ethics and governance of artificial intelligence for health: WHO guidance. Geneva: World Health Organization, 2021
- Solomonides AE, Koski E, Atabaki SM, et al. Defining AMIA's artificial intelligence principles. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2022;29:585-91
- Liu Y, Chen PC, Krause J, Peng L. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA* 2019;322:1806-16
- European Parliament - AI Act: a step closer to the first rules on Artificial Intelligence. <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20230505IPR84904/ai-act-a-step-closer-to-the-first-rules-on-artificial-intelligence>

5. FRA ETICA E BIOETICA

IL DILEMMA DELLA VERITÀ IN PEDIATRIA

Mario Ancona, Leo Venturelli, Immacolata Scotese, Maria Carmen Verga

Nella pratica quotidiana è capitato spesso di trovarsi davanti a situazioni particolari, spesso legate a diagnosi e prognosi difficili, a volte anche banali, nelle quali il pediatra deve scegliere se dire o meno la verità ai genitori che ha davanti, rispetto a un problema medico, a una diagnosi difficile, a un dubbio diagnostico, a una malattia con prognosi infausta, e così via.

In realtà il dubbio etico è spesso quello di decidere quanta parte di verità svelare, di scelta del momento, di programmazione di successivi incontri per parlare “a tappe” del problema o di una situazione grave.

Certo la bioetica ci dice in modo chiaro che la verità non si nasconde: non illudendo ma, al contempo, non enfatizzando la severità critica della diagnosi è l'unico obiettivo di comunicazione che va perseguito.

I pazienti, nel nostro caso i genitori, debbono essere informati dei fatti, delle situazioni, di una diagnosi senza ombra di dubbio.

Mai dobbiamo ricorrere a menzogne, a inganni per questioni pietose o per eludere momentaneamente il problema.

Il dilemma della verità in realtà si coniuga con la relazione di cura, con l'attenzione non tanto e solo al problema, ma alla persona, ai genitori che si aspettano da noi rispetto, comprensione, attenzione allo stato d'animo, ma anche chiarezza e sincerità, in un percorso di cura che, nel caso della pediatria territoriale, parte da un rapporto di fiducia reciproca stipulata tra le parti all'inizio della presa in carico del piccolo paziente, affidato alle nostre cure.

È utile, a questo punto, citare alcuni esempi estrapolati dall'esperienza di tutti i giorni, nella consultazione quotidiana:

» Caso di diagnosi di cardiopatia congenita grave: la madre improvvisamente passa dal doversi occupare di allattamento, di coccole, di crescita del suo piccino a dover fare i conti con ricoveri, interventi chirurgici importanti, con angosce sul rischio di morte e cerca nel pediatra risposte e significati a quello che gli è capitato e a come proseguirà la situazione.



- 】 Caso di dubbio di sindrome cromosomica: cosa dire e cosa non dire a un genitore; organizzare accertamenti senza esplicitare il perché di questi esami? Rimandare nell'idea che un problema diventi più evidente col passare dei giorni o dei mesi?
- 】 Caso di approfondimenti in bambino con sospetto di spettro autistico: quante volte capita di dover decidere se inviare allo specialista un bambino col dubbio di tratti autistici, o, ancor prima di come parlare con tatto del comportamento del piccolo, che presenta caratteristiche che fanno nascere un dubbio nella mente del medico? Usare o non usare la parola autismo? Andare dritti professionalmente a esplicitare un percorso investigativo? Come giustificarlo agli occhi di un genitore che può cadere dalle nuvole, senza essere cosciente del possibile problema? E se, al contrario, il genitore si attendesse dal suo pediatra un cenno, una chiarificazione su una problematica che sembra essere presente nel bambino, ma di cui nessuno parla?
- 】 Caso di esiti in possibile paralisi cerebrale post meningoencefalite: una prognosi quoad valetudinem tutta da declinare! Genitori improvvisamente posti davanti a una realtà inaspettata e non sempre pronti a figurarsi un futuro di sofferenza, di frustrazioni, di una situazione che con tutta probabilità durerà per sempre! E il pediatra sa di doversi esprimere su una prognosi incerta, in divenire, ma soprattutto si rende conto di dover prefigurare alla famiglia un percorso a ostacoli dove si inseriscono azioni non solo prettamente sanitarie, ma anche legislative (domanda per invalidità), educative (scuola e sostegno scolastico), riabilitative (fisioterapia, psicomotricità, consulenza psicologica), organizzative familiari (permessi, abbandono del posto di lavoro...): quando e in che tempi parlarne?
- 】 Caso, potremmo dire banale, di diagnosi clinica certa di BPN: come rendere meno impattante l'angoscia della famiglia, quando si conosce l'ansia di quel particolare genitore a reagire a qualsiasi forma infettiva del bambino, dove il dilemma è quello di allarmare il meno possibile un genitore per sua natura decisamente reattivo e angosciato? Anche su una diagnosi che non dovrebbe far paura a nessuno?

Ciascun pediatra nei suoi anni di professione ha avuto casi come negli esempi presentati e ha dovuto prendere decisioni importanti, sofferte. Le domande che si è dovuto porre sono state varie:

“Cosa dico ai genitori se io stesso non sono sicuro di una diagnosi?”

“Come affrontare una situazione di invalidità permanente con prognosi non sempre lineare, parlandone ai genitori?”

“Tacere o meno, soprattutto nei primi colloqui, sugli effetti a lungo termine di una patologia cronica?”

“Quanto, cosa, come parlare a due genitori impauriti e frastornati da una diagnosi di malattia genetica sul futuro del loro figlio?”

“Come e quando coinvolgere un bambino in grado di capire sulla sua patologia?”

Da queste considerazioni si evince che esiste un percorso importante che è quello comunicativo all'interno di una relazione di cura. Nella comunicazione nulla è dato per scontato in quanto le tipologie delle persone sono diverse, di conseguenza le risposte a una situazione di stress non possono essere sempre identiche. Ecco che allora il dilemma della verità non si risolve con un sì o con un no, ma tiene conto di molte variabili che si inseriscono nella comunicazione tra pediatra e genitori.

Cosa pensano i genitori del modo di comunicare del medico?

Quelle che seguono sono le considerazioni che emergono dalle testimonianze di genitori che hanno avuto bambini con problemi di malattie invalidanti e che hanno parlato di come sono stati vissuti i momenti della comunicazione della diagnosi. Ecco le problematiche emerse.

Attenzione allo stato emotivo

Occorre soffermarsi sulle modalità comunicative del pediatra o dei suoi collaboratori. Lo stile con cui il pediatra comunica la diagnosi e gestisce i primi contatti con i genitori non sempre è adeguato: la maggioranza dei genitori di bambini che nascono con delle menomazioni e disabilità avrebbe desiderato che la diagnosi fosse stata comunicata loro con modalità più professionali e attente allo stato emozionale che stavano sperimentando, con più calma e con un approccio più personalizzato.

Incompetenza relazionale degli operatori

Dalle ricerche condotte da Zanobini, Manetti e Usai sulle famiglie con figli disabili emerge una percentuale significativa di genitori insoddisfatti della modalità con cui è stata annunciata la diagnosi. Spesso perché le spiegazioni sono state insufficienti o addirittura assenti e i genitori si sono trovati a compiere i primi passi con pochissime informazioni iniziali; talvolta addirittura vengono denun-



ciati problemi di incompetenza o di durezza da parte del medico o dell'operatore sanitario. Questi problemi, indicativi di modalità di comunicare la diagnosi vissute come poco partecipative dai genitori, rischiano di aggravare anziché mediare la durezza dell'impatto e la sensazione di solitudine che ne consegue.

Imbarazzo e silenzio

Altra ricorrenza che si evidenzia dalle testimonianze delle famiglie è la percezione di silenzio e imbarazzo che coinvolge anche il medico nel periodo critico di attesa di ricevere referti necessari alla formulazione di una diagnosi certa.

Comunicare a un solo genitore o a entrambi? E al bambino?

La modalità di relazione a entrambi i genitori spesso non viene presa in considerazione, privilegiando la comunicazione immediata della diagnosi senza considerare l'altro genitore, pensando che la comunicazione avverrà successivamente in famiglia. La modalità di informare i genitori seguendo questo metodo non tiene conto delle variabili soggettive di colui che riceve l'informazione, del dolore che essa provoca nel momento della diagnosi, delle aspettative che avrebbero dovuto portare solo gioie. La comunicazione della diagnosi dovrebbe avvenire alla presenza di entrambi i genitori in modo che ognuno di loro si concentri anche sullo stato d'animo del partner e non solo sul proprio. Il decentramento dal proprio dolore vede nello stesso tempo la presa in cura della propria sofferenza da parte dell'altro coniuge: ha così inizio un percorso doloroso ma condiviso, o perlomeno condivisibile. Ma anche il bambino, laddove possibile, coinvolto nelle novità di un piano di follow up, può e deve essere presente al colloquio col professionista.

A tal proposito utile fare riferimento all'esperienza di Oncoematologia dell'ospedale San Gerardo di Monza, dove la diagnosi di leucemia è condivisa, anzi spiegata dal bambino al suo genitore.

Importanza di trovare tempi adeguati, più colloqui nel tempo

I genitori hanno bisogno di tempo per metabolizzare la notizia. Da ricerche eseguite si evince un bisogno di avere a disposizione una quantità maggiore di tempo per capire e per elaborare ciò che sta realmente accadendo. Il momento della comunicazione è spesso troppo breve e veloce, getta il genitore in crisi e non dà la possibilità di formulare domande e, di conseguenza, le questioni inespresse rimangono senza risposte significative.

Rispettare i tempi della genitorialità

Rispettare i tempi della maturazione di genitorialità diversa è di estrema importanza per promuovere un reale processo di accettazione. A volte dire tutto e subito non aiuta il genitore e i suoi tempi di assimilazione.

Attesa della diagnosi

La comunicazione di una diagnosi di disabilità nel periodo della prima infanzia non è inaspettata come al momento della nascita, ma, dopo un periodo in cui i genitori tendono a negare l'evidenza, potrebbe essere ricercata e attesa, perché il sospetto di "qualcosa che non va" è presente e trovarne la causa significa trovare la possibilità di impostare un lavoro efficace sia per il bambino, sia per la convivenza familiare.

La diagnosi che suggella con una parola la problematica del bambino non getta nello sconforto i genitori che ricevono la notizia, anzi, la prima forma di reazione può essere di sollievo, perché comunque sopraggiunge a spiegare uno stato o un comportamento del figlio altrimenti incomprensibile.

A volte in queste situazioni è il pediatra che tentenna, attende, pensando di creare ansia nei genitori. Del resto il professionista si sente più efficace davanti a esami o indagini che confermano i suoi dubbi, mentre molti pazienti valorizzano l'importanza intrinseca al processo della comunicazione. L'attesa dei risultati di laboratorio o di altro genere che richiedono tempo, e che sono necessari per comprendere la situazione rappresentano una dura prova sia per i genitori, sia per il pediatra. Si tratta di quello stato che si può definire "comunicare nelle condizioni di incertezza". Da un certo punto di vista l'imprevisto e pertanto l'incertezza sono una realtà che permea sempre e costantemente l'agire del medico e la relazione tra medico e paziente; tuttavia, vi sono situazioni in cui questo aspetto è maggiormente presente. Sono momenti che richiedono di mantenere un difficile equilibrio tra il dire e il non dire, comunicare o non comunicare le nostre preoccupazioni. La relazione tra medico e genitori in questo contesto rappresenta il cuore della soluzione. Dipende infatti dalla profondità della relazione, dalle capacità comunicative e relazionali del pediatra la possibilità di reggere una tale difficoltà e riuscire a sostenere la tensione che accompagna i momenti di incertezza, sì che i genitori comunque non si sentano mai soli nella difficile attesa.



Conclusioni

Ricordiamo come la comunicazione di una diagnosi, di una prognosi, o di quelle che si tendono a chiamare “cattive notizie” non sia un evento puntiforme, ma un processo: un percorso che diviene nel tempo. La verità si può disvelare a poco a poco, attraverso uno sviluppo continuo, si tratta di una condizione che porta alla co-costruzione di una verità: la verità che può essere condivisa in quel preciso momento, che può essere accettata.

La verità non può essere uno schiaffo, ma il medico che se ne fa interprete la deve porgere nel modo più delicato, rispettoso possibile.

Come abbiamo ricordato deve scegliere i tempi, i luoghi più appropriati, individuare una condizione tranquilla in cui sa di non essere disturbato o interrotto, soprattutto deve essere preparato sia dal punto di vista dei contenuti sia emotivo, e disponibile.

È necessario capire se si è pronti a incontrare quei genitori in un certo momento, è importante essere consapevoli delle proprie difficoltà.

Nel processo di condivisione è vitale lasciare spazio alle reazioni dei genitori, rammentando che alcuni possono rimanere attoniti e senza parole.

Favorire l'emergere di domande e ricordare che si è sempre disponibili per ulteriori chiarimenti.

È certo che questo tipo di comunicazioni sono le uniche che non possono essere svolte al telefono, ma richiedono la presenza.

Bibliografia essenziale

- Burgio GR, Lo Giudice M. La bioetica in pediatria. https://uniroma2.studenti33.it/epub/doc/cap/9788821432873_cap.pdf
- La famiglia di fronte alla disabilità. Stress, risorse e sostegni, Erikson ed, 2002
- Sala F, Flebus G, Jankovic M, et al. (2013). La comunicazione della diagnosi in oncologia pediatrica. In Atti del XV Congresso Nazionale AIP della sezione di psicologia clinica e dinamica, 2013, pp.186-186

LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA: ASPETTI MEDICI ED ETICO-SOCIALI

Ferdinando Antonio Gulino

Introduzione

La procreazione medicalmente assistita (PMA) offre speranza e possibilità a individui e coppie che affrontano la problematica dell'infertilità. La fecondazione in vitro (IVF) è una procedura complessa che prevede la fecondazione di un ovulo con lo spermatozoo al di fuori del corpo umano, in un ambiente di laboratorio. Dalla nascita del primo bambino con IVF nel 1978, si è assistito a significativi progressi nelle tecniche di PMA e nelle percentuali di successo. Tuttavia, la procreazione medicalmente assistita non è priva di controversie e preoccupazioni, in quanto comporta implicazioni, non solo mediche, ma, soprattutto, sociali ed etiche. L'uso di tecnologie di riproduzione assistita ha trasformato la percezione sociale dell'infertilità, delle strutture familiari e delle scelte riproduttive. La capacità di manipolare e intervenire nel processo di riproduzione umana attraverso la procreazione medicalmente assistita presenta varie sfide e dilemmi etici.

Aspetti medici

Il processo di procreazione medicalmente assistita, e in particolare della fecondazione in vitro, comprende diverse fasi attentamente orchestrate per massimizzare le possibilità di successo della fecondazione e dell'impianto:

» *Stimolazione ovarica*

Durante questa fase, la donna riceve farmaci di natura ormonale per stimolare le ovaie a produrre più follicoli. Questo è fondamentale perché più ovociti aumentano le possibilità di ottenere embrioni vitali.

» *Recupero degli ovociti (pick-up ovocitario)*

Una volta che gli ovociti sono maturati, viene eseguita una procedura chirurgica minore chiamata aspirazione follicolare (pick-up ovocitario) per recuperarli dalle ovaie della donna. Questa procedura viene solitamente condotta sotto sedazione o anestesia per garantire il comfort del paziente.

» *Fertilizzazione*

In laboratorio, gli ovociti recuperati vengono combinati con gli spermatozoi, provenienti dal partner della donna o da un donatore. La fecondazione può av-



venire attraverso la fecondazione *in vitro* convenzionale, in cui gli ovociti e gli spermatozoi vengono messi insieme in un terreno di coltura, o attraverso l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI), in cui un singolo spermatozoo viene iniettato direttamente in ciascun ovocita maturo.

】 *Sviluppo e monitoraggio dell'embrione*

Dopo la fecondazione, gli embrioni vengono attentamente monitorati per diversi giorni per valutarne lo sviluppo e la qualità. Questo monitoraggio consente agli embriologi di selezionare gli embrioni più vitali per il trasferimento.

】 *Trasferimento di embrioni*

Gli embrioni selezionati vengono trasferiti nell'utero della donna mediante un sottile catetere. Il numero di embrioni trasferiti è generalmente determinato in base a fattori quali l'età della donna, la qualità dell'embrione e precedenti tentativi di fecondazione *in vitro*.

】 *Crioconservazione*

Se ci sono ulteriori embrioni vitali dopo il trasferimento dell'embrione, possono essere crioconservati (congelati) per un uso futuro. Ciò consente alle coppie di tentare ulteriori gravidanze senza la necessità di ripetute stimolazioni ovariche e prelievo di ovociti.

Le percentuali di successo della procreazione medicalmente assistita sono notevolmente migliorate nel corso degli anni grazie ai progressi nelle tecniche di laboratorio. Tuttavia, le percentuali di successo possono variare a seconda di vari fattori, tra cui l'età della donna, la causa di infertilità, la qualità di ovociti ed embrioni, la storia riproduttiva.

L'età della donna è un fattore critico che influenza i tassi di successo della procreazione medicalmente assistita. Le donne più giovani hanno generalmente tassi di successo più elevati in quanto tendono a produrre ovociti più vitali. La qualità degli ovociti e degli embrioni gioca un ruolo significativo nel successo della fecondazione *in vitro*. Gli embrioni di alta qualità hanno maggiori possibilità di impianto e successivo sviluppo in una gravidanza sana. Precedenti tentativi di fecondazione *in vitro*, aborti spontanei o gravidanze riuscite possono influenzare le percentuali di successo dei successivi cicli di procreazione medicalmente assistita.

La procreazione medicalmente assistita è generalmente considerata sicura, ma non esente da potenziali rischi. Questi includono la sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), che può verificarsi a seguito di una eccessiva risposta ovarica alla stimolazione ormonale; essa può portare a sintomi come dolore addomina-

le, gonfiore, nausea e, in rari casi, gravi complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione.

La procreazione medicalmente assistita aumenta la probabilità di gravidanze multiple, che comportano un aumentato rischio di complicanze sia per la madre sia per i bambini, tra cui la nascita pretermine e il basso peso alla nascita.

Aspetti sociali

Il viaggio dell'infertilità e il sottoporsi a trattamenti di procreazione medicalmente assistita possono avere profondi effetti psicologici ed emotivi su individui e coppie.

L'esperienza dell'infertilità e il processo di sottoporsi alla fecondazione *in vitro* possono essere emotivamente faticosi, portando a stress, ansia e depressione. Avere un forte sistema di supporto di famiglia, amici e gruppi di supporto può svolgere un ruolo cruciale nell'aiutare individui e coppie a superare le sfide emotive associate alla procreazione medicalmente assistita. Le reti di supporto possono fornire supporto emotivo, comprensione e senso di comunità. I servizi di consulenza psicologica e terapia sono spesso offerti come parte dei programmi di trattamento della procreazione medicalmente assistita. Questi servizi aiutano gli individui e le coppie a far fronte alla tensione emotiva e a prendere decisioni informate durante tutto il processo.

La procreazione medicalmente assistita sfida le nozioni tradizionali di strutture familiari, amplia le opzioni per la genitorialità e rimodella le percezioni della società. La procreazione medicalmente assistita consente varie strutture familiari, comprese le famiglie monoparentali, le coppie dello stesso sesso e le famiglie con contributi genetici da donatori. La fecondazione *in vitro* ha ampliato la definizione di famiglia e ha sfidato le norme sociali relative alla genitorialità.

La fecondazione *in vitro* e le tecnologie di riproduzione assistita hanno affrontato vari gradi di accettazione sociale in diverse culture e comunità. La stigmatizzazione o il giudizio sull'infertilità e l'uso della procreazione medicalmente assistita possono avere un impatto su individui e coppie che cercano un trattamento.

La procreazione medicalmente assistita offre agli individui e alle coppie la possibilità di fare scelte informate sulle loro opzioni riproduttive. Consente loro di esercitare l'autonomia riproduttiva e perseguire la genitorialità in modi che si allineano con i loro valori e circostanze personali.



Aspetti etici

Una delle preoccupazioni etiche centrali che circondano la procreazione medicalmente assistita è la questione di quando inizia la personalità e lo stato morale dell'embrione.

Alcuni sostengono che all'embrione debba essere riconosciuto pieno status morale e diritti fin dal momento del concepimento, considerandolo una persona con diritto alla vita. Questo punto di vista si oppone alla distruzione degli embrioni che non vengono utilizzati durante il processo di fecondazione *in vitro*. Altri adottano una prospettiva gradualista, suggerendo che lo status morale dell'embrione aumenta man mano che si sviluppa. Questo punto di vista riconosce un continuum di valore morale, con l'embrione che acquisisce un significato morale crescente man mano che progredisce verso lo sviluppo fetale.

Una visione strumentale vede l'embrione come un mezzo per un fine, sottolineando l'importanza del benessere e dell'autonomia riproduttiva dei genitori. Questa prospettiva può giustificare l'uso di embrioni per la ricerca o la riduzione selettiva di embrioni per ridurre al minimo i rischi per la madre e la prole potenziale.

La procreazione medicalmente assistita solleva questioni etiche relative all'autonomia riproduttiva e al diritto degli individui e delle coppie di prendere decisioni sulle loro scelte riproduttive:

】 *Selezione degli embrioni*

La capacità di selezionare gli embrioni sulla base di vari criteri, come i tratti genetici o il genere, solleva preoccupazioni etiche. I confini etici della selezione di embrioni per scopi non medici, comunemente indicati come "bambini designer", sono oggetto di dibattito.

】 *Trasferimento multiplo di embrioni*

La pratica del trasferimento di più embrioni durante la fecondazione *in vitro* solleva dilemmi etici legati al rischio di gravidanze multiple e alle potenziali implicazioni sulla salute sia per la madre sia per la prole. Bilanciare il desiderio di una gravidanza di successo con il benessere delle persone coinvolte è una considerazione etica significativa.

】 *Smaltimento degli embrioni non utilizzati*

La fecondazione *in vitro* spesso porta alla creazione di più embrioni di quelli trasferiti. Decidere il destino degli embrioni inutilizzati, se devono essere donati ad altre coppie, utilizzati per la ricerca o scartati, pone sfide etiche e richiede un'attenta considerazione dello stato morale dell'embrione e delle intenzioni dei genitori.

Gli aspetti etici della procreazione medicalmente assistita si estendono a questioni di accesso, equità e giustizia riproduttiva.

L'alto costo del trattamento di fecondazione in vitro crea disparità socioeconomiche nell'accesso, limitandone la disponibilità a coloro che possono permetterselo. Sorgono preoccupazioni etiche riguardo all'accesso equo alle tecnologie riproduttive, poiché l'infertilità non è limitata a uno specifico gruppo socioeconomico. L'accessibilità alla procreazione medicalmente assistita varia tra Paesi e regioni, con disparità nelle infrastrutture sanitarie, nei quadri giuridici e nell'accettazione culturale. Quando si affrontano le disparità globali nell'accesso alla procreazione medicalmente assistita e alle tecnologie riproduttive sorgono considerazioni etiche.

Il rispetto dei principi del consenso informato e dell'autonomia del paziente è fondamentale nella procreazione medicalmente assistita. Gli operatori sanitari hanno la responsabilità etica di fornire informazioni complete sui rischi, i benefici e le alternative del trattamento di procreazione medicalmente assistita. Il consenso informato dovrebbe includere la discussione delle potenziali implicazioni fisiche, emotive e finanziarie.

Conclusioni

La PMA ha indubbiamente rivoluzionato la medicina riproduttiva e fornito speranza a innumerevoli individui e coppie in tutto il mondo. È fondamentale trovare un equilibrio tra i progressi della medicina, la responsabilità etica e l'accessibilità per garantire che la procreazione medicalmente assistita continui ad essere una forza positiva nell'assistenza sanitaria. Promuovendo il dialogo continuo, la ricerca e la consapevolezza pubblica, possiamo affrontare le complessità che circondano la procreazione medicalmente assistita e aprire la strada a un futuro più inclusivo ed eticamente responsabile.



Bibliografia essenziale

- Biggers JD. IVF and embryo transfer: historical origin and development. *Reprod Biomed Online*. 2012 Aug;25(2):118-27.
- Braga DPAF, Setti AS, Borges E Jr. Ethics and IVF add-ons: We need to talk about it. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Aug 4;26(3):371-373.
- Asplund K. Use of in vitro fertilization-ethical issues. *Ups J Med Sci*. 2020 May;125(2):192-199.
- van der Schoot V, Dondorp W, Dreesen JCFM, et al.. Preimplantation genetic testing for more than one genetic condition: clinical and ethical considerations and dilemmas. *Hum Reprod*. 2019 Jun 4;34(6):1146-1154.
- Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):440-9.
- Edwards RG. Ethics and moral philosophy in the initiation of IVF, preimplantation diagnosis and stem cells. *Reprod Biomed Online*. 2005 Mar;10 Suppl 1:1-8.
- Ross FC, Moll T. Assisted Reproduction: Politics, Ethics and Anthropological Futures. *Med Anthropol*. 2020 Aug-Sep;39(6):553-562.
- Legge 19 febbraio 2004 n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita". G.U. n. 45 del 25 febbraio 2004.
- DDL 1630/2014: proposta di riforma della Legge 40/2004 in materia di PMA del 23 settembre 2014
- Relazione del ministro della salute al parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (Legge 19 Febbraio 2004, N. 40, Articolo 15) - Attività anno 2020 centri procreazione medicalmente assistita. Roma, Settembre 2022

UGUAGLIANZA E DISEGUAGLIANZA ASSISTENZIALE IN PEDIATRIA

Maria Anna Libranti

“Le differenze legate a fattori sociali, economici, organizzativi, sanitari tra i diversi territori del nostro Paese – tra Nord e Meridione, per le isole minori, per le zone interne – creano ingiustizie, feriscono il diritto all’uguaglianza”. Con questa considerazione il presidente Mattarella, nel suo discorso di fine anno, ha voluto accendere i riflettori su uno dei gravi problemi del nostro Paese: la povertà minorile, che è quadruplicata dal 2008 ad oggi. I dati Istat, insieme al Rapporto Caritas 2022, ci mostrano che, per effetto della pandemia da COVID-19, la situazione di povertà assoluta si è aggravata, riguardando un milione e 400mila minori e circa due milioni di famiglie. Tra questi i bambini e gli adolescenti più a rischio sono quelli che vivono nelle regioni del Mezzogiorno e che appartengono a famiglie di extracomunitari.

Lo stato di deprivazione economica nei primi anni di vita finisce inevitabilmente per produrre danni sullo stato di salute, sia a breve sia a lungo termine. Sappiamo, infatti, che sono proprio i primissimi anni di vita quelli in cui si costruiscono le basi per uno stato di benessere che duri fino all’età adulta. I nati in famiglie economicamente disagiate hanno più elevati tassi di mortalità, sono allattati al seno con minor frequenza e vanno incontro più facilmente a infezioni e ospedalizzazioni; di conseguenza saranno più soggetti a patologie croniche, carenze nutrizionali, obesità, asma, carie ma anche a disturbi comportamentali e psichiatrici dovuti alla deprivazione affettiva, alla trascuratezza, alla negligenza e talvolta anche ai maltrattamenti che fanno da triste corollario alle problematiche familiari. Questo collegamento tra condizioni socioeconomiche svantaggiate ed effetti negativi sullo stato di salute nell’età adulta è noto da tempo e non accenna a ridursi. Del resto, approfondendo gli studi di epigenetica, abbiamo avuto la conferma di come i problemi di tipo sociale in età infantile possano determinare un effetto biologico in età adulta. Se consideriamo che alcune modifiche epigenetiche sono poi in grado di essere trasmesse alle generazioni successive, assistiamo al prolungarsi di alcune ingiustizie: basti pensare che nelle prime epoche della vita alcune modifiche epigenetiche indotte dalla povertà possono accelerare il processo di invecchiamento e dunque anticipare in quell’individuo le malattie tipiche dell’età adulta e ridurne l’aspettativa di vita.

La pandemia da COVID-19, definita anche il “virus della disuguaglianza”, ha messo in risalto i già noti limiti dell’organizzazione socioeconomica e sanitaria del nostro Paese e sottolineato che la disparità della distribuzione della ricchezza nel nostro



Paese si abbatte pesantemente su una quota della popolazione, anche pediatrica, a cui mancano i requisiti minimi per una vita dignitosa (abitazione, istruzione e assistenza sanitaria).

Tra gli effetti peggiorativi della pandemia non è possibile non considerare il crescente disagio mentale di preadolescenti e adolescenti, evidenziato da un aumento dei ricoveri del 39,5% nel biennio 2019-2021 (ideazione suicidaria, depressione e disturbi del comportamento alimentare sono le principali cause di ricovero). Anche in questo campo si registrano significative difformità: dei 394 posti letto in tutto il Paese 100 si trovano in Lombardia, mentre ci sono regioni come Calabria, Molise, Umbria e Valle d'Aosta che non ne hanno neanche uno. Altrettanto grave è la carenza e l'assenza di strutture semiresidenziali o centri diurni oltre che di una rete coordinata di interventi intensivi a domicilio al fine di evitare i ricoveri.

Secondo le stime già prima della pandemia 200 bambini e ragazzi su 1000 manifestavano un disturbo neuropsichiatrico (1.890.000 minori); meno di un terzo di questi aveva accesso a un servizio territoriale di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e la metà non riusciva ad avere risposte terapeutico-riabilitative appropriate nel territorio di appartenenza.

Siamo di fronte a un bisogno di sostegno consistente che però non trova risposta ed è doveroso rimarcare che i bambini e gli adolescenti con problemi neuropsichici e loro famiglie sono spesso lasciati soli e sono oggetto di pregiudizi. Ma, se da un lato tali pazienti vengono stigmatizzati, dall'altro si tende a negare l'esistenza di questi disturbi, interferendo così non solo sulla diagnosi e le cure ma anche sui programmi di inclusione sociale e di programmazione sanitaria.

Anche i bambini disabili o con bisogni speciali che si trovano in Italia, Paese che rappresenta un modello (teorico) di inclusione scolastica tra i più avanzati al mondo, devono scontrarsi con una realtà che lascia molto a desiderare. In media solo il 32% delle scuole è privo di barriere per alunni con disabilità motoria e, se si supera appena il 40% nelle due regioni più organizzate (Lombardia e Marche), si scende al 23% in regioni come la Campania e la Liguria. Solo una scuola su cento è dotata di ausili per l'accessibilità degli alunni con cecità o ipovedenti, gli insegnanti di sostegno scarseggiano, vengono assegnati in ritardo e tra questi solo un terzo ha ricevuto una formazione specifica.

Appare urgente aumentare le risorse e il personale assegnato alla sanità e migliorare l'organizzazione assistenziale. In questi ultimi anni è cresciuta esponenzialmente l'incapacità di far fronte ai vecchi e nuovi bisogni di salute e non si può ignorare che nel 2022 la metà delle persone con problemi di salute ha dovuto fare ricorso

al privato per rispondere ai propri bisogni oppure ha rinunciato a curarsi: tra questi tanti bambini e adolescenti con disturbi neuropsichiatrici.

Continuano a persistere significative disparità geografiche nell'assistenza pediatrica, soprattutto nelle regioni del Mezzogiorno dove i dati di mortalità infantile continuano a essere più elevati rispetto alle regioni del Centro-Nord: nascere in Veneto o in Sicilia non è affatto la stessa cosa.

Tra i dati più significativi presentati dall'Atlante dell'infanzia a rischio, si evidenzia che se in media in Italia la speranza di vita alla nascita nel 2021 si attesta a 82,4 anni, un bambino che nasce a Caltanissetta ha 3,7 anni in meno di aspettativa di vita rispetto a un bambino nato a Firenze (80,2 anni contro 83,9); la speranza di vita in buona salute segna poi una differenza di oltre 12 anni tra chi nasce nella provincia di Bolzano (67,2 anni) e chi nasce in Calabria (54,4 anni).

Con il primo livello di assistenza, il Servizio Sanitario Nazionale si propone di appianare le disuguaglianze cercando di assicurare a tutti i bambini un livello di assistenza tale da garantire la promozione della salute e il riconoscimento dei fattori di rischio, che è proprio l'obiettivo della pediatria di famiglia. Il tentativo di uniformare la qualità dell'assistenza primaria si scontra però, anche in questo caso, non solo con la carenza numerica dei pediatri su tutto il territorio nazionale (il gap è di 1.400 pediatri) ma anche con le disparità ingravescenti che derivano dagli accordi regionali che vedono ancora una volta più avvantaggiate le regioni del Nord, che garantiscono un maggior numero di programmi di prevenzione e cura, assicurando le mense scolastiche e le attività sportive gratuite, rispetto alle regioni del Sud che non riescono mai a garantire le coperture economiche necessarie ad avviare le medesime iniziative.

Sfortunatamente, non essendo la rete di servizi e l'accesso alle cure parimenti distribuita sul nostro territorio, continua a perpetrarsi il fenomeno delle migrazioni sanitarie dei minori (e non solo), con il carico di sofferenze e iniquità che questo fenomeno comporta: non tutte le famiglie possono sostenere il costo che un trasferimento fuori sede comporta. Nel 2020 il numero complessivo di ricoveri erogati al di sotto dei 18 anni è stato di 854.272, con un tasso di ospedalizzazione di 9,1 per 100 residenti; un indice di fuga pari all'8,7% totale, ma che per oltre la metà (41.000 ricoveri) interessa bambini e adolescenti residenti nelle regioni meridionali. Chi si mette in viaggio dal Sud è affetto principalmente da malattie metaboliche, disturbi neurologici e mentali.

Per colmare le disuguaglianze e limitare il fenomeno della migrazione sanitaria, occorre implementare e potenziare i servizi esistenti sia dal punto di vista strutturale sia delle competenze: riorganizzare complessivamente i servizi migliorando la comunicazione tra i sanitari per la condivisione dei percorsi di cura, specie nei



casi complessi, prevedendo un'integrazione reale, una multidisciplinarietà integrata di programmi e interventi. Senza dimenticare infine che una riorganizzazione adeguata dei servizi deve anche essere in grado di dare risposte ai bisogni socio-sanitari che, a volte, sono prioritari. Il PNRR prevede un investimento significativo sulla salute (più di 15 miliardi) e disegna una riforma della sanità territoriale che potrebbe rispondere a molte delle criticità rilevate.

Le Case della Comunità potrebbero diventare il fulcro di una nuova rete integrata con servizi sociali e educativi, sostenuta dal rilancio dei consultori e dei servizi per la salute minorile. Ma perché questo sia possibile è indispensabile accompagnare all'investimento sulle strutture quello sulle risorse umane ed è necessario colmare in primo luogo le gravissime disuguaglianze di accesso ai servizi che oggi vediamo esplodere nelle aree più deprivate del Paese, con liste di attesa di anni per accedere a servizi di riabilitazione per l'infanzia, bambini senza pediatra, adolescenti che entrano nei reparti di emergenza psichiatrica dopo aver inutilmente cercato un servizio territoriale cui rivolgersi per tempo.

È ormai chiaro quanto sia necessario investire nella sanità per dotare il nostro Paese non solo di personale sanitario, ma di contenuti al passo con i nuovi bisogni assistenziali. Gli investimenti sanitari più proficui sono proprio quelli che riguardano la salute dei bambini: non dimentichiamo che il progetto relativo ai primi 1.000 giorni di vita (i 270 giorni della gravidanza più i 730 dei primi due anni di vita) nasce con l'obiettivo di crescere individui sani e di rendere così più efficace l'intero Servizio Sanitario Nazionale prevenendo gran parte delle malattie dell'età adulta.

“Il superamento delle disuguaglianze nella salute dei bambini è un investimento di lungo termine ma preziosissimo, perché sappiamo che se si cambia l'inizio della storia, si può cambiare tutta la storia” (R. Milani).

Bibliografia essenziale

- Stiglitz JE. *le Scienze*, Maggio 2022
- Staiano A. *Area pediatrica* 2021;22(2):aprile-giugno
- Atlante dell'infanzia. *Save the children*, 2022
- Bonati M, Campi R. Ogni anno 41.000 bambini e adolescenti sono costretti a migrare da Sud a Nord per curarsi. *Quotidiano Sanità*, 19 novembre 2022
- Marchetti F. Quella invisibilità che chiamiamo salute mentale dei giovani. *Recenti Prog Med (suppl Forward)* 2022;27:31-2
- Tamburlini G, Volta A. Il bambino tutto intero: per un approccio integrato al bambino e al suo ambiente complesso. *Medico e Bambino* 2021;40:237-44
- Marchetti F. *Medico e bambino* 2023;42:143-5

VACCINAZIONI: LE RAGIONI DI UNA SCELTA

Alberto Villani, Rocco Russo, Carlo Federico Perno, Maria Elisabetta Di Cosimo

Introduzione: cosa sono i vaccini

Le vaccinazioni sono lo strumento in grado di limitare la diffusione tra gli individui e la pericolosità di alcuni germi per i quali, spesso, non sono ancora oggi disponibili possibilità di cura efficace. Le vaccinazioni offrono quindi una protezione nei confronti di germi in grado di determinare malattie gravi e, in non pochi casi, con esito infausto. I vaccini quindi non curano, ma prevencono la possibilità di essere contagiati da germi nocivi in grado di causare malattie e/o morte, o che l'infezione, comunque contratta, possa avere un decorso grave. Al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi delle specifiche campagne vaccinali è indispensabile svolgere una capillare e chiara opera di educazione sanitaria in tutta la popolazione, a partire dalla scuola.

Brevi note storiche

Numerose malattie nel corso degli ultimi decenni sono state molto limitate nella loro capacità di provocare danni, limitazioni e morti grazie alla diffusione delle pratiche vaccinali. L'esempio più importante della forza delle vaccinazioni è rappresentato dalla sconfitta di una terribile malattia, il vaiolo, che è stata responsabile di milioni di morti. Grazie alla vaccinazione il vaiolo è stato dichiarato "malattia eradicata" nel mondo il giorno 8 maggio 1980 nel corso della XXXIII Assemblea Mondiale di Sanità. Il vaiolo è stato responsabile di oltre 300.000.000 di morti nel corso del XX secolo, con una media di 4.000.000 di persone decedute ogni anno. Grazie al programma di eradicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si arrivò alla diagnosi dell'ultimo caso di vaiolo in Somalia il 26 ottobre 1977 e da allora il vaiolo è una malattia scomparsa tra gli esseri umani. Grazie alla diffusione delle vaccinazioni, molte altre malattie hanno colpito meno persone e causato meno morti; tra queste è importante ricordare in particolare la difterite, il tetano e la poliomielite (quest'ultima da anni molto vicina all'eradicazione).

Numerose pubblicazioni scientifiche, anche italiane, evidenziano il ruolo delle vaccinazioni nella prevenzione delle malattie infettive e contagiose per le quali sono disponibili vaccini.

In questi ultimi anni, grazie alle nuove tecnologie di biologia molecolare, è stato



evidente quanto la vaccinazione contro SARS-CoV2 abbia contribuito a limitare gli enormi danni determinati dal COVID (circa 7.000.000 di morti nel mondo dall'inizio della pandemia, la gran parte di essi in epoca pre-vaccinale e/o in zone del mondo in cui non erano disponibili vaccinazioni efficaci). L'importanza e il valore delle vaccinazioni, in particolare di quella contro SARS-CoV2, hanno trovato riconoscimento e conferma con l'assegnazione del premio Nobel per la Medicina a Katalin Karikò e Drew Weissman nell'anno 2023. In particolare, quanto da loro scoperto riguardo i vaccini a mRNA costituisce non solo una grande opportunità per avere vaccini ancor più efficaci, ma anche una nuova e importante possibilità di cura anche per altre malattie gravi e attualmente incurabili e/o inguaribili.

La diffidenza verso le vaccinazioni

Nonostante i successi delle vaccinazioni siano ben documentati ed evidenti, da sempre e negli ultimi anni in particolare, esse non vengono vissute come una preziosa opportunità in grado di salvare la vita, ma sono percepite da una piccola parte della popolazione come un rischio per la salute.

Il limite maggiore della vaccinazione è rappresentato dal fatto che deve essere praticata a un individuo in benessere, che spesso non conosce e/o sottovaluta il potenziale rischio di contrarre la malattia per cui la vaccinazione è prevista, per la riluttanza a far entrare nel proprio organismo qualcosa di estraneo, che non si conosce e che non necessariamente sarà utile. Non certo meno significativo come elemento di diffidenza nei confronti delle vaccinazioni la possibilità di andare incontro a reazioni correlabili alla vaccinazione, più o meno importanti, più o meno gravi. Tutto questo è notevolmente amplificato se la vaccinazione deve essere somministrata a un neonato, a un bambino, a un adolescente di cui si ha la responsabilità genitoriale.

Negli anni ci sono state delle sentenze della Magistratura in Italia, e non solo, sui possibili danni da vaccino che hanno rafforzato dubbi, incertezze e diffidenza.

Altro fattore non trascurabile nella diffidenza verso le vaccinazioni è rappresentato dalla perdita di credibilità e autorevolezza della classe medica, in rarissimi casi per responsabilità dirette di alcuni laureati in medicina, più frequentemente per un clima di delegittimazione, aggressività e svilimento del ruolo sociale e professionale dei medici, di mancato riconoscimento del valore della professionalità.

Su tutti questi fattori agisce, non sempre in maniera virtuosa e corretta, il mondo dell'informazione (televisione, radio, social, giornali) che spesso evidenzia aspetti

che minano la fiducia nelle vaccinazioni, anche in contrasto con quanto indicato da istituzioni internazionali (OMS, FDA, EMA) e nazionali (Ministero della Salute, ISS, AIFA), nel rispetto della perversa necessità di “fare notizia”, di “avere followers”. Va aggiunto che purtroppo anche importanti istituzioni nazionali e internazionali hanno ingenerato negli anni dubbi e confusione nella popolazione con comunicazioni non sempre attente alle caratteristiche del moderno mondo mediatico.

È ormai ben documentato che tra coloro che sono diffidenti verso le vaccinazioni, solo una piccolissima parte, quantificabile in meno dell'1% della popolazione, ha posizioni inamovibili e quindi da considerare come non vaccinabili.

Il valore etico delle vaccinazioni

La vaccinazione è una straordinaria opportunità di salute e benessere e come tale andrebbe considerata. Purtroppo nell'attuale contesto sociale è molto difficile riuscire a far comprendere il valore e l'importanza delle vaccinazioni.

La circostanza che essi siano destinati per lo più ai bambini, introduce inoltre un importante fattore di equità poiché consente la protezione di una categoria di soggetti vulnerabili. Del resto, le vaccinazioni prescritte rientrano nella responsabilità genitoriale secondo il criterio dell'interesse superiore del fanciullo e del suo diritto a essere vaccinato. Conseguenza del rifiuto è un aumento del rischio dei bambini a frequentare molteplici ambienti (ospedale, scuola, palestre, piscine, ambienti ludici pubblici e privati, ecc.) che diventano rischiosi proprio a causa del rifiuto. Soprattutto vengono messi in serio pericolo i soggetti più vulnerabili che, per ragioni mediche, non possono vaccinarsi.

La diffidenza nasce, come in moltissime situazioni, dall'ignoranza intesa nello stretto significato etimologico di ignorare, ovvero “non conoscere”. La facilità di accesso a molte fonti di informazione, molte delle quali non qualificate e non verificabili, rende più fragile e più esposto chi non ha già un sufficiente bagaglio di cultura sanitaria. Far conoscere le malattie e cosa possono determinare è di fondamentale importanza. La banalizzazione della pericolosità delle malattie, dovuta a ignoranza, favorisce la sottostima dei rischi per la salute propria e quella degli altri e quindi tende a vanificare l'utilità e l'importanza delle vaccinazioni.

La vaccinazione ha un potente valore etico perché garantisce la salute del singolo e, di diretta conseguenza, la salute di tutti.

Proteggere la propria salute vaccinandosi significa proteggersi da malattie che possono determinare gravi conseguenze, invalidità, morte, con costi sociali



non facilmente sostenibili. La sostenibilità delle cure è un argomento di grande attualità perché la spesa sanitaria sta divenendo sempre maggiore, arrivando a essere insostenibile, per due principali fattori: l'allungamento della vita e l'esplosione delle malattie non trasmissibili (malattie cardiovascolari, metaboliche, neurodegenerative, oncologiche).

La prevenzione è un fattore fondamentale per poter contare ancora su un sistema sanitario universalistico che garantisca a tutti, indipendentemente dalle condizioni socioeconomiche, il diritto alla salute. Gli stili di vita e le vaccinazioni sono quanto di più concreto ed efficace possa essere fatto per consentire una vita lunga sì, ma cosa ancora più importante, in benessere.

È bene sottolineare quanto possa essere determinante, nella scelta vaccinale, il ruolo e la responsabilità del medico. La scelta vaccinale sarà operata dall'adulto per sé o per il minore, di cui ha la responsabilità, sulla base della credibilità e dell'autorevolezza del medico che la propone. È certamente importante anche il ruolo di chi praticherà la vaccinazione, ma l'adesione convinta e consapevole al vaccino di chiunque sarà tanto più solida quanto più maturata nel tempo in un rapporto credibile, di stima e fiducia, di autorevolezza professionale tra medico e paziente.

In Italia è garantito il diritto alla vaccinazione per tutti con una offerta che è tra le più complete al mondo e in ogni fascia di età. Dal 2017 è in vigore inoltre una normativa che consente a tutti i bambini di essere protetti da 10 malattie per garantirne la frequenza scolastica. Questa normativa è stata introdotta in seguito agli effetti devastanti che ha avuto un'epidemia di morbillo nel 2017.

In conclusione, la vaccinazione è un diritto per la tutela della salute propria e altrui, una scelta consapevole sì, se si hanno gli strumenti culturali e conoscitivi per poterla fare; in realtà è una grande opportunità e un enorme privilegio.

Bibliografia essenziale

- Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, et al. The impact of immunization program on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 2018;36:1435-43
- Mc Clure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine hesitancy; where we are and where we are going. *Clinical Therapeutics* 2017;39:8
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione "l'importanza delle vaccinazioni", 24 aprile 2015

TRATTAMENTI PSICHIATRICI

Stefano Vicari

Negli ultimi decenni, l'interesse per la bioetica e i trattamenti psichiatrici in età evolutiva è cresciuto notevolmente come, del resto, l'attenzione verso la salute mentale dei bambini e degli adolescenti. La ragione è certamente legata all'aumento considerevole dei disturbi psichiatrici in questa fascia di età: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, un ragazzo su sette tra i 10 e i 19 anni soffre di un disturbo mentale e il suicidio è la quarta causa di morte tra i giovani, la seconda tra i 10 e i 15 anni di età. La salute mentale, del resto, influenza significativamente tutti gli aspetti della vita dei ragazzi, come le prestazioni scolastiche, i rapporti familiari e amicali, nonché la capacità di partecipare alle attività sociali nella propria comunità. Interessante notare come le conseguenze del mancato trattamento delle condizioni di salute mentale si estendono anche all'età adulta, compromettendo la salute sia fisica sia mentale e limitando le opportunità di condurre una vita soddisfacente.

Non esiste un unico modo per curare le malattie mentali in età evolutiva: l'intervento deve essere personalizzato in base del livello di sviluppo, tenendo conto della gravità e del decorso della patologia psichiatrica. Tuttavia, è fondamentale che ogni intervento si basi su un buon progetto terapeutico che individui, per ogni disturbo, il miglior trattamento possibile sulla base delle evidenze scientifiche raccolte.

In questo paragrafo, ci concentreremo sull'epidemiologia dei disturbi psichiatrici in età evolutiva, la diagnosi e il trattamento.

In assenza di dati nazionali, le organizzazioni sanitarie internazionali riferiscono che i disturbi psichiatrici più frequenti in età evolutiva sono i disturbi d'ansia (6,5%), i disturbi da disregolazione del comportamento (5,7%), i disturbi dell'umore (2,6%) e i disturbi del comportamento alimentare (2,2%). Inoltre, le condizioni di comorbidità sono diffuse e accrescono la gravità del disturbo in termini di funzionamento adattivo, costituendo un indicatore prognostico sfavorevole. A differenza di molte malattie fisiche, la diagnosi dei disturbi psichiatrici non può avvenire mediante l'utilizzo di biomarcatori specifici, ma si basa principalmente su valutazioni comportamentali e osservazioni cliniche. I professionisti della salute mentale si avvalgono di strumenti come il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) e la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) per identificare e classificare i disturbi psichiatrici nei bambini



e negli adolescenti. Queste Linee Guida definiscono i criteri diagnostici e forniscono un quadro comune per la comprensione e la comunicazione dei disturbi psichiatrici.

Il trattamento dei disturbi psichiatrici in età evolutiva si basa su approcci evidenziati dalla ricerca e dalle Linee Guida cliniche, che assicurano che le decisioni terapeutiche siano legittimate da prove scientifiche solide e dati empirici.

L'obiettivo principale del trattamento è di alleviare i sintomi, migliorare la qualità della vita del bambino/adolescente ed evitare la cronicizzazione del disturbo.

Un aspetto importante da considerare nei trattamenti psichiatrici in età evolutiva è la promozione di approcci terapeutici integrati, che utilizzano interventi multisetting capaci di coinvolgere professionisti differenti, come psicologi, neuropsichiatri, logopedisti, educatori. L'intervento multisetting è definito da Linee Guida internazionali promosse da enti di salute pubblica come l'*American Academy of Children and Adolescent Psychiatry* (AACAP) o il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), che condividono Linee Guida specifiche per ogni disturbo.

I trattamenti generalmente includono la psicoterapia, l'uso di farmaci e l'intervento familiare e scolastico.

Fra gli interventi individuali, **la psicoterapia** è il trattamento di elezione nei casi di lieve e media gravità, mentre nei casi più gravi viene affiancata dal trattamento farmacologico. L'intervento psicoterapeutico in età evolutiva con più dati di efficacia è quello cognitivo-comportamentale, che aiuta il paziente a riconoscere i pensieri ricorrenti alla base di schemi e interpretazioni disfunzionali, integrandoli con pensieri o convinzioni più funzionali.

Nel contesto dei trattamenti psichiatrici in età evolutiva, **il sostegno familiare** svolge un ruolo fondamentale. Il coinvolgimento familiare può includere la partecipazione a programmi di educazione, la terapia familiare e il sostegno emotivo. Ad esempio, il *parent training* fornisce ai genitori istruzioni su come affrontare i sintomi del figlio nella vita di tutti i giorni, evitando stili educativi che possano rinforzare i sintomi invece che ridurli.

Nell'ottica di un intervento multisetting, **la scuola** svolge un ruolo cruciale. L'intervento detto di *teacher training* include incontri psicoeducativi rivolti ai docenti per facilitare l'utilizzo di strategie comportamentali e cognitive, volte a incrementare i comportamenti positivi dello studente e diminuire quelli negativi.

L'uso dei farmaci in età evolutiva spesso comporta l'impiego di farmaci off-label, approvati negli adulti ma senza l'approvazione specifica per bambini e adolescenti. Gli studi sull'efficacia e sulla sicurezza di tali farmaci in età evolutiva

sono limitati, il che solleva questioni etiche e richiede una valutazione attenta dei rischi/benefici prima di prescriverli. È fondamentale che i medici siano pienamente informati sugli effetti collaterali potenziali e sulle possibili interazioni farmacologiche al fine di prendere decisioni informate e responsabili.

In Italia le prescrizioni di farmaci off-label possono avvenire solo se l'efficacia è documentata con pubblicazioni scientifiche accreditate a livello internazionale. Di seguito una breve sintesi degli interventi sui disturbi psichiatrici in età evolutiva, secondo le Linee Guida (come ad esempio le raccomandazioni del NICE) (Tabella 1).

- ▶ Nel disturbo depressivo, da moderato a severo, la terapia di prima scelta dovrebbe essere l'intervento psicoterapeutico (terapia cognitivo-comportamentale, interpersonale o familiare) per almeno tre mesi. Nei casi severi può essere associata la terapia farmacologica.
- ▶ Nei disturbi d'ansia l'intervento di prima scelta è la terapia cognitivo-comportamentale ad alta intensità (16 incontri di un'ora per quattro mesi). Nei casi lievi è stata documentata l'efficacia di interventi precoci a bassa intensità rivolti ai genitori (8 incontri per circa due mesi).
- ▶ Nel disturbo ossessivo-compulsivo è prevista la terapia cognitivo-comportamentale individuale o di gruppo che includa l'esposizione con prevenzione della risposta (ERP) e che coinvolga sempre la famiglia.
- ▶ Nei disturbi esternalizzanti e del comportamento si prevede un trattamento multimodale e multisistemico che coinvolga il bambino/adolescente, la famiglia, le figure di riferimento come insegnanti e istruttori sportivi, oltre al trattamento farmacologico, se vi è una significativa compromissione del funzionamento.
- ▶ Nei disturbi alimentari, soprattutto nel caso dell'anoressia nervosa, è necessario coinvolgere la famiglia attraverso percorsi di terapia familiare.
- ▶ Nella psicosi, il trattamento d'elezione è di tipo multimodale (farmacologico, terapia familiare e psicoterapia cognitivo-comportamentale).



Tabella 1. Schema sintetico degli interventi sui disturbi psichiatrici in età evolutiva

Disturbo	Trattamento
Anoressia nervosa	Terapia familiare
Depressione lieve e/o reattiva	Terapia cognitivo-comportamentale
Depressione grave	Trattamento farmacologico + terapia cognitivo-comportamentale
Disturbi d'ansia	Terapia cognitivo-comportamentale
Disturbi d'ansia con rilevante compromissione del funzionamento globale	Trattamento farmacologico + terapia cognitivo-comportamentale
Disturbi del comportamento	<i>Parent training</i> + terapia cognitivo-comportamentale
Disturbi psicotici	Trattamento farmacologico + terapia cognitivo-comportamentale + supporto familiare

La decisione di interrompere il trattamento psichiatrico in età evolutiva è una questione complessa che richiede un'attenta valutazione clinica e considerazioni etiche. In alcuni casi, è possibile sospendere il trattamento quando i sintomi del disturbo si sono ridotti e il paziente ha raggiunto un adeguato livello di funzionamento. Tuttavia, è fondamentale affrontare sempre la cessazione del trattamento in collaborazione con il paziente, i genitori e il team di cura, al fine di garantire una decisione informata e responsabile. Durante e dopo la sospensione del trattamento è importante monitorare attentamente il paziente per individuare eventuali segni di peggioramento dei sintomi.

La bioetica svolge un ruolo cruciale nella valutazione dei trattamenti psichiatrici in età evolutiva. La partecipazione attiva dei genitori, insieme al consenso informato del bambino/adolescente, è fondamentale per rispettare l'autonomia e l'etica del consenso informato. Inoltre, è essenziale considerare l'equità nell'accesso ai trattamenti, tenendo conto delle differenze socioeconomiche e culturali.

Infine, è necessario uno sforzo congiunto per ridurre lo stigma associato ai disturbi psichiatrici in età evolutiva. Il pregiudizio e la discriminazione possono ostacolare l'accesso ai trattamenti adeguati e il supporto necessario per il paziente e la sua famiglia. Promuovere una maggiore consapevolezza pubblica, educare sulle malattie mentali fin dalla giovane età e incoraggiare una cultura di inclusione e comprensione possono contribuire a creare un ambiente più accogliente per i bambini/adolescenti con disturbi psichiatrici.

In conclusione, i trattamenti psichiatrici in età evolutiva richiedono una visione olistica che consideri i bisogni clinici, i principi etici e le evidenze scientifiche disponibili. Promuovere l'equità nell'accesso ai trattamenti, favorire approcci tera-

peutici integrati e coinvolgere attivamente le famiglie e la scuola sono elementi chiave per fornire una cura etica e di qualità ai bambini e agli adolescenti con disturbi psichiatrici.

Bibliografia essenziale

- Armando M, Pontillo M, Menghini D. Psicoterapia in età evolutiva: principi e pratica. In: Vicari S, Vitiello B (a cura di). Terapia integrata in psichiatria dell'età evolutiva. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2015
- De Crescenzo F, Vicari S. Farmaci con indicazioni terapeutiche autorizzate e off-label. In: Vicari S, Vitiello B (a cura di). Terapia integrata in psichiatria dell'età evolutiva. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2015
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance>
- OMS – Organizzazione Mondiale della Sanità (2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
- Vicari S, Vitiello B. Terapia integrata in psichiatria dell'età evolutiva. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2015



6. IL PEDIATRA E...

LA DISFORIA DI GENERE E LA TRIPTORELINA

Manuela Caruso, Giuseppe Costanza

Definizioni

Per meglio comprendere la disforia di genere e il relativo percorso terapeutico bisogna fare chiarezza su alcune definizioni.

Il **sexso** è l'insieme di caratteristiche biologiche e fisiologiche che definiscono le donne e gli uomini. Il sesso genetico (o cromosomico) è determinato dall'assetto cromosomico (46, XY o 46, XX); il sesso gonadico dipende dalla presenza di ovaie o testicoli, il cui sviluppo dipende da molteplici fattori, tra cui il gene SRY (*Sex-determining Region Y*); il sesso fenotipico è dato dalla presenza di genitali interni ed esterni di tipo maschile o femminile. Il sesso assegnato alla nascita (SAN) è diretta conseguenza del sesso fenotipico: AFAB (assegnato femmina), AMAB (assegnato maschio), intersessuale.

Il **genere** è la costruzione sociale dei ruoli, i comportamenti, le attività e gli attributi che una specifica società considera appropriati per gli uomini e le donne.

L'**identità di genere** è la percezione interna di sé come appartenente al genere maschile, femminile, entrambi o nessuno e può essere conforme o meno con il SAN. L'identità di genere dipende da più fattori: genetici, ormonali, ambientali e culturali. Il processo di acquisizione di identità di genere è un processo lungo e complesso che si instaura a livello del sistema nervoso centrale e che inizia intorno ai 18-24 mesi di vita con il riconoscimento del sesso maschile e femminile e termina intorno ai 3 anni con il riconoscimento del proprio sesso. Sulla base dell'identità di genere si possono riconoscere diversi tipi di individui:

- 】 Soggetti *cisgender*: individui la cui identità di genere è conforme al SAN.
- 】 Soggetti *transgender*: individui la cui identità di genere non è in accordo al SAN; questa definizione si utilizza soprattutto dopo la pubertà.
- 】 *Gender variant* (varianza di genere): è un'espressione che si utilizza per i bambini in età pre-puberale e che indica tutte le possibili identità di genere nelle quali un individuo può identificarsi.

► Non binario o *Genderqueer*: termini che indicano una serie di identità che esulano dal concetto binario di genere (maschio/femmina), come ad esempio *pangender*, *bigender*, *genderfluid*.

Diverso concetto ancora è rappresentato dall'**espressione di genere**, cioè la manifestazione esteriore del genere di una persona, che può riflettere o meno la sua identità di genere interiore, basata sulle aspettative tradizionali e comprende il modo in cui una persona si comporta, il suo abbigliamento, gli accessori, l'acconciatura, i modelli di voce, lo stile di conversazione e le caratteristiche fisiche. Tipicamente l'espressione di genere comincia a delinarsi intorno ai 5-6 anni.

L'orientamento sessuale si riferisce invece ai tipi di persone verso le quali si è sessualmente, emotivamente, fisicamente e/o romanticamente attratti. Quindi si distinguono soggetti eterosessuali, omosessuali, bisessuali e *queer* (termine generico che indica soggetti pansessuali, asessuali).

Oggi vengono spesso utilizzati acronimi che inglobano individui con orientamento sessuale, identità ed espressione di genere non "tradizionali", come LGBTQIA+: L, lesbica; G, gay; B, bisessuali; T, transessuali; Q, *queer e gender questioning*; I, intersessuali; A, asessuali; "+" indica che l'elenco è aggiornabile.

Disforia di genere: definizione, epidemiologia, caratteristiche e implicazioni legali

La disforia di genere (DSM-5) o incongruenza di genere (ICD-11) è uno stato di sofferenza e di disagio affettivo/cognitivo clinicamente significativo che può accompagnare l'incongruenza tra il genere percepito e il SAN e che determina una compromissione del funzionamento in ambito sociale e/o lavorativo.

Nello specifico il DSM-5 TR definisce la disforia di genere come:

- marcata incongruenza tra il sesso assegnato alla nascita e il genere esperito che si manifesta attraverso:
- desiderio di appartenere al genere opposto
 - desiderio di indossare un abbigliamento, che nello stereotipo, è tipico del genere opposto
 - preferenza di giochi e attività che, nello stereotipo, sono tipici del genere opposto
 - forte avversione per la propria anatomia sessuale



- forte desiderio per le caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie del genere esperito

» durata di almeno 6 mesi

La condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa e/o compromissione in ambito sociale, scolastico o lavorativo.

Con due documenti redatti nel 2012 e nel 2018, l'*American Psychiatric Association* ha contribuito alla depatologizzazione dell'incongruenza di genere e al riconoscimento dei diritti civili degli individui non *cisgender*.

Pertanto la disforia di genere viene inserita in un capitolo dedicato alla salute sessuale.

Dal punto di vista epidemiologico, i dati in età pediatrica non sono univoci. Diversi studi mostrano un'incidenza complessivamente in aumento e in Italia si stima che la prevalenza pediatrica di bambini con identità di genere non *cisgender* sia intorno al 5,2% nei maschi e 3,9% nelle femmine.

L'esordio della disforia di genere può avvenire già in età prepuberale. I bambini manifestano forte desiderio per abbigliamento, attività ludiche e preferenze tipiche del sesso opposto. Quando le reazioni del mondo esterno li portano alla convinzione di essere sbagliati o diversi iniziano a manifestare sentimenti di vergogna, provano a nascondersi o a conformarsi. Come conseguenza di ciò, si sviluppano problematiche psicologiche che sfociano in collera, isolamento sociale, turbe del sonno, alterazione dell'umore e della performance scolastica.

In adolescenza, con lo sviluppo puberale, lo stato di disagio psichico risulta molto marcato, caratterizzato da forte desiderio di impedire lo sviluppo dei caratteri sessuali e di appartenere al sesso opposto. In alcuni casi possono esservi eventi acuti che rendono necessario un inquadramento urgente e un'integrazione tra servizi territoriali, ospedalieri e ambulatori specialistici.

Lo stato di sofferenza psicologica non fa riferimento alla mera incongruenza di genere, ma alla sofferenza che può derivare dal vivere a contatto con il pregiudizio e lo stigma di chi non riconosce l'esistenza della varianza di genere come una normale espressione dell'ampio spettro in cui le identità possono svilupparsi.

L'ambiente scolastico inoltre può rappresentare un ambiente ostile, nel quale si esacerbano i disagi derivanti dalla discriminazione e dai pregiudizi dei compagni. Per tale motivo molti istituti scolastici in Italia applicano un protocollo che consente allo studente di comparire nella burocrazia interna con un nome, diverso da quello anagrafico, che corrisponde alla propria identità di genere. Tale

protocollo non ha valore legale e viene definito “carriera Alias”.

Le possibili complicanze, soprattutto in epoca adolescenziale, sono: depressione, ansia o attacchi di panico, disturbi del comportamento alimentare, elevato drop-out scolastico, atti di autolesionismo e, nei casi più gravi, ideazione suicidaria.

Interventi di affermazione di genere

Il percorso di affermazione di genere (o transizione) è quel processo, psicologico, sociale e medico, attraverso il quale una persona con disforia di genere ha la possibilità di modificare il proprio aspetto fisico e il proprio inquadramento giuridico. Tale percorso in Italia è regolamentato dalla legge 164 del 1982 e prevede diversi step: affermazione sociale, rettifica anagrafica, percorso medico ormonale e percorso chirurgico.

L'ottava edizione degli Standards of Care (SOC-8) della *World Professional Association for Transgender Health's* (WPATH) e le Linee Guida internazionali delle principali Società Scientifiche implicate nelle tematiche della disforia di genere, indicano le figure professionali e le pratiche da attuare. L'ESPE (*European Society of Pediatric Endocrinology*) e la PES (*Pediatric Endocrine Society*) hanno pubblicato una survey in merito e stanno sviluppando Linee Guida che ad oggi in ambito pediatrico sono carenti.

Il percorso di affermazione di genere è un percorso lungo e gestito da un team multidisciplinare che, per i soggetti in età evolutiva, deve comprendere: pediatra con competenze endocrinologiche, psicologo clinico esperto dell'età evolutiva, neuropsichiatra infantile, bioeticista, ginecologo o urologo, chirurgo plastico. Solo dopo un'attenta valutazione psicologica, che può avvenire a qualsiasi età, e dopo esclusione di patologia neuropsichiatrica infantile, si possono intraprendere, se necessari, interventi medico-chirurgici che sono classificabili in:

- ▶ interventi di blocco della pubertà, che prevedono la somministrazione di bloccanti ipotalamici della pubertà; si tratta di azioni reversibili volte preliminarmente a limitare il disagio/la sofferenza del ragazzo/a durante lo sviluppo di caratteri sessuali incongruenti con la propria identità di genere;
- ▶ interventi di affermazione di genere propriamente detti che, a loro volta, si dividono in
 - interventi parzialmente reversibili, terapie mediche che consistono nella somministrazione di ormoni virilizzanti o femminilizzanti e
 - interventi irreversibili, cioè trattamenti chirurgici per la transizione definitiva e che possono essere eseguiti soltanto dopo la maggiore età.



Ruolo della triptorelina e terapia ormonale di affermazione di genere

Nei soggetti con disforia di genere, la terapia ormonale consta di due fasi: una prima fase che si attua prima dei 16 anni di età e che mira al blocco dello sviluppo puberale; una seconda fase, dopo i 16 anni, che è costituita dal percorso ormonale di affermazione di genere.

L'adolescente candidato alla terapia e la famiglia, prima di intraprendere il trattamento farmacologico, devono essere informati sulle modalità, sui tempi, sui benefici, sui potenziali eventi avversi e sul monitoraggio clinico ed ematologico. Inoltre, prima di iniziare il percorso ormonale di affermazione di genere, è fondamentale proporre all'adolescente una consulenza volta alla prevenzione della fertilità.

Il blocco puberale si effettua con l'utilizzo degli analoghi del GnRH, principalmente la **triptorelina**, previa valutazione psicologica, neuropsichiatrica infantile, consenso genitoriale e valutazione bioeticista.

La determina 25 del 2019 dell'AIFA ha definito l'inserimento della triptorelina nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una équipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva.

La triptorelina si può iniziare soltanto quando l'adolescente presenta almeno uno stadio 2 di Tanner, cioè presenza di bottone mammario nei soggetti AFAB, o di volume testicolare maggiore ai 4 ml nei soggetti AMAB.

Nello specifico i criteri di inclusione per l'utilizzo della triptorelina nella disforia di genere sono:

- 】 stadio puberale secondo Tanner 2 – 3, confermato da livelli di steroidi sessuali indicativi di un'adeguata progressione puberale;
- 】 diagnosi di disforia di genere secondo DSM-5 (APA, 2013) confermata da una équipe multidisciplinare e specialistica, composta da specialista in neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva e bioetica;
- 】 comparsa o peggioramento della sintomatologia con l'inizio della pubertà;
- 】 stabilizzazione di eventuali psicopatologie associate o problematiche mediche potenzialmente interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico della disforia di genere;
- 】 mancata efficacia dell'assistenza psicologica, psicoterapeutica o psichiatrica;

consenso informato fornito dall'adolescente e dai genitori o da altri tutori secondo le normative attuali inerenti i soggetti minorenni (articolo 3 della Legge n. 219/2017).

Viceversa devono essere assenti i seguenti criteri di esclusione:

- ▶ patologie causa di disfunzione ormonale non trattata e/o non stabilizzata;
- ▶ psicopatologie associate interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico;
- ▶ ipersensibilità al GnRH, ai suoi analoghi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

La triptorelina è un analogo sintetico del GnRH, utilizzato da diversi decenni per la pubertà precoce centrale. Il GnRH agisce sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi anteriore, inducendo la produzione e il rilascio delle gonadotropine (FSH, ormone follicolo stimolante, ed LH, ormone luteinizzante). Queste, a loro volta, stimolano la produzione di ormoni sessuali e la gametogenesi a livello gonadico. La triptorelina agisce allo stesso modo del GnRH ma la sua azione continua e prolungata (e non pulsante come il GnRH endogeno) determina desensibilizzazione ipofisaria, a cui segue soppressione gonadica con conseguente riduzione dei steroidi sessuali (Figura 1).

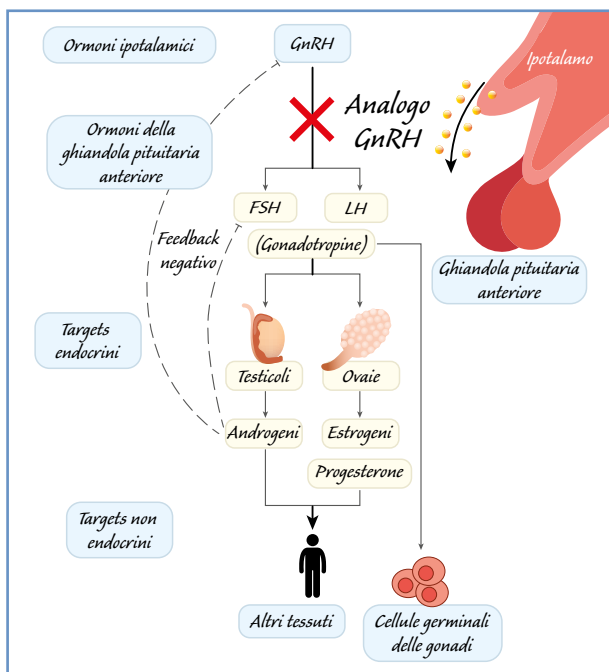


Figura 1. Farmacodinamica degli analoghi del GnRH (Modificata da Calcaterra et al., 2023)



Il suo effetto clinico dipende dal *timing* iniziale di terapia: se il blocco inizia allo stadio Tanner 2, si raggiunge una regressione puberale completa; in caso di blocco iniziato a uno stadio più avanzato si avranno una regressione parziale e inibizione della progressione puberale (riduzione dello sviluppo mammario, arresto dei cicli mestruali; arresto della virilizzazione, possibile regressione del volume testicolare; possibile inibizione di cambiamenti sessuali secondari come tono della voce e barba); se il blocco avviene in pazienti che hanno raggiunto uno sviluppo puberale completo si avranno riduzione delle caratteristiche non desiderate, come cicli mestruali o erezioni. D'altro canto effetti negativi dell'impiego di triptorelina sono la riduzione della velocità di crescita, la riduzione della mineralizzazione ossea ed episodi di ipertensione. Tali criticità si superano nel momento in cui si inizia il percorso ormonale di affermazione di genere.

Il blocco puberale con triptorelina concede al paziente tempo al paziente per poter esplorare al meglio la propria identità di genere e riduce la necessità di interventi chirurgici radicali, al fronte di pochi effetti collaterali. Inoltre, migliora l'*outcome* neuropsichiatrico con riduzione del rischio di depressione, ansia e ideazione suicidaria. La dose di triptorelina è di 3,75 mg ogni 28 giorni somministrato per via intramuscolare, in alternativa 11,25 mg ogni 3 mesi o 22,5 mg ogni 6 mesi. Nei Paesi in cui la triptorelina non può essere prescritta, si utilizzano altre molecole, come ciproterone acetato per via orale a 10 mg/die (che però ha un indice di sicurezza più basso e si può associare ad aumentata incidenza di iperprolattinemia e meningiomi) o spironolattone per via orale a 100-300 mg/die per via orale, farmaco anti-aldosteronico con effetto antagonista nei confronti degli ormoni sessuali.

Il monitoraggio clinico e laboratoristico da attuare in corso di terapia con analoghi del GnRH è indicato negli SOC-8. Prima di iniziare la terapia e ogni 3-6 mesi bisogna effettuare un'attenta valutazione clinica, auxologica, puberale e pressoria; ogni 6-12 mesi occorre indagare il livello sierico di LH, FSH, estradiolo o testosterone e 25-OH-vitamina D; infine ogni anno è importante valutare la densità minerale ossea e l'età ossea con radiografia di mano e polso di sinistra.

Dopo i 16 anni e dopo ulteriore valutazione psicologica e multidisciplinare, può essere avviata la seconda fase della terapia farmacologica, che si basa sull'utilizzo degli ormoni sessuali per indurre fenomeni di virilizzazione o femminilizzazione. Durante la prima fase della terapia di affermazione di genere, la terapia con triptorelina va proseguita. Questa infatti si sospende nei soggetti TRANS-M al raggiungimento della dose piena di testosterone (con un dosaggio sierico di testosterone totale di 400-700 ng/dl), nei soggetti TRANS-F si sospende dopo la gonadectomia o dopo associazione di terapia anti-androgenica.

Le Tabelle 1 e 2 mostrano le alternative farmacologiche per la terapia di affermazione di genere.

Tabella 1. Terapia ormonale in transgender-maschi

Forma farmaceutica	Dose iniziale	Incrementi semestrali	Incremento rapido per soggetti postpuberi	Dose adulta
Esteri testosterone	25 mg ogni 2 settimane	25 mg	75 mg ogni 2 settimane per 6 mesi	100-200 mg 2 volte a settimana
Testosterone undecanoato i.m.				1000 mg ogni 12 settimane
Testosterone transdermico gel 2%	10 mg/die	10 mg		20-80 mg/die

Tabella 2. Terapia ormonale in transgender-femmine

Forma farmaceutica	Dose iniziale	Incrementi semestrali	Incremento rapido per soggetti postpuberi	Dose adulta
Estradiolo patch	6,25-12-5 mcg	12.5 mcg		50-200 mcg ogni 2 volte a settimana
Estradiolo valerato			1 mg/die per 6 mesi	2-6 mg/die
Estradiolo emiidrato (gel)			0.25 mg/die per 6 mesi	0,5-4 mg/die

Gli effetti virilizzanti sono gradualmente e si completano dopo circa 2 anni di terapia. Comprendono: aumento dell'oleosità della cute o acne e redistribuzione dell'adipe; crescita di peli in viso e in corpo; perdita dei capelli; aumento della forza e della massa muscolare; ingrandimento del clitoride e atrofia vaginale; infine abbassamento del timbro della voce.

Gli effetti femminilizzanti risultano più lenti e possono richiedere anche più di 3 anni per essere completi. Tra questi si annoverano: redistribuzione dell'adipe, riduzione della massa muscolare e dell'oleosità cutanea; riduzione delle erezioni; crescita mammaria e riduzione del volume testicolare; crescita dei capelli; innalzamento del timbro della voce.



La terapia con ormoni sessuali non è scevra da effetti collaterali, in particolare tromboembolismo venoso, infertilità, policitemia, problematiche cardio- e cerebro-vascolari (aumento di peso, dislipidemia, insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ischemica), rischio tumorale (soprattutto tumore prostatico e mammario).

Per tale motivo è importante effettuare un'accurata valutazione clinica:

- 】 anamnesi familiare per eventi trombotici in età giovanile;
- 】 anamnesi personale per patologie pregresse, fumo di sigarette;
- 】 valutazione antropometrica e puberale completa e valutazione dei parametri di funzionalità cardiaca;
- 】 indagini laboratoristiche quali emocromo, screening coagulativo con eventuale studio dei polimorfismi per trombofilia, profilo tiroideo, assetto ormonale puberale;
- 】 indagini strumentali come DEXA e BIA.

Anche questa fase di terapia richiede un'accurata valutazione periodica 1–2 volte l'anno con valutazione clinico-auxologico-puberale, valutazione della pressione arteriosa, emocromo, assetto lipidico, vitamina D, testosterone totale o estradiolo. Almeno una volta ogni 2 anni è consigliabile anche una valutazione della densità minerale ossea con DEXA.

Conclusioni

La disforia di genere è una condizione verosimilmente sottostimata, il cui approccio terapeutico va personalizzato e richiede un team multidisciplinare. La valutazione psicologica e neuropsichiatrica ha un ruolo cruciale, sia nel momento iniziale della valutazione clinica sia come supporto necessario da protrarre durante tutto il percorso di terapia medica. Quest'ultima si basa su una prima fase di blocco puberale e una seconda fase di terapia ormonale di affermazione di genere. La triptorelina rappresenta la molecola principale per garantire il blocco puberale; inoltre, il suo utilizzo si protrae durante la terapia ormonale di affermazione di genere. Essa è un farmaco molto sicuro e maneggevole ma richiede un follow up periodico presso centri specialistici con esperienza. È inoltre necessario che obiettivi, tempistiche e conseguenze della terapia vengano spiegate in modo dettagliato al candidato e alla famiglia.

Al sito https://www.infotrans.it/it-schede-3-mappa_servizi_transgender è possibile trovare tutti i centri specialisti presenti nel territorio italiano.

Bibliografia essenziale

- Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3869-903
- Álvarez RG, Parra LA, Ten Brummelaar M, et al. Resilience among LGBTQIA+ youth in out-of-home care: A scoping review. *Child Abuse Negl* 2022;129:105660
- Dèttore D, Jiska Ristori J, Casale S. GID and Gender-Variant Children in Italy: A Study in Preschool Children, *Journal of Gay & Lesbian Mental Health* 2010;15:12-29
- Aitken M, VanderLaan DP, Wasserman L, et al. Self-Harm and Suicidality in Children Referred for Gender Dysphoria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:513-20
- Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. West & J. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health* 2022; 23:S1-S259
- Hembree WC. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin endocrinol metab* 2017;102:3869-903
- Skordis N, Butler G, de Vries MC, et al. ESPE and PES international survey of centers and clinicians delivering specialist care for children and adolescent with gender dysphoria. *Horm Res Paediatr* 2018;90:326-33
- Crapanzano A, Carpiniello B, Pinna F. Approccio alla persona con disforia di genere: dal modello psichiatrico italiano al modello emergente basato sul consenso informato. *Riv Psichiatr* 2021;56:120-8
- Skordis N, Kyriakou A, Dror S, Mushailov A, Nicolaidis NC. Gender dysphoria in children and adolescents: an overview. *Hormones (Athens)* 2020;19:267-76
- <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/03/02/19A01426/SG>
- De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, et al. Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin-Releasing Hormone analogs (GnRH_a) for central precocious puberty: a brief review of literature. *Acta Biomed* 2019;90(3):345-59
- Calcaterra V, Magenes VC, Hruby C, et al. Links between Childhood Obesity, High-Fat Diet, and Central Precocious Puberty. *Children (Basel)* 2023;10(2):241



ANORESSIA NERVOSA: ETICA DEL TRATTAMENTO

Valeria Zanna

In età pediatrica i problemi legati all'alimentazione e alla nutrizione si manifestano in maniera frequente e possono definire quadri clinici estremamente variabili: accanto, infatti, a problematiche transitorie che rappresentano per lo più l'espressione di alcuni momenti critici dello sviluppo (svezzamento, passaggio all'alimentazione autonoma, avvio dei cicli scolastici), si delineano quadri molto seri caratterizzati dal rifiuto totale del cibo con conseguente grave impatto sullo sviluppo sia fisico sia psicologico del bambino.

In particolare, negli ultimi anni si è assistito ad un aumento allarmante dell'esordio dell'anoressia nervosa (AN) che tende a coinvolgere ragazze e ragazzi all'inizio della pubertà, se non prima, e che spesso, per la gravità del quadro clinico, necessita di un ricovero ospedaliero.

Da un punto di vista clinico, il sintomo più eclatante dell'AN è la perdita di peso a seguito della progressiva restrizione dell'assunzione di cibo e secondo i criteri dell'ultima versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5; APA, 2013); per fare diagnosi di Anoressia Nervosa devono essere presenti i seguenti criteri:

DSM-5

Restrizione nell'apporto energetico rispetto al fabbisogno che porta a un peso corporeo significativamente basso rispetto a quello previsto per età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica

Intensa paura ad aumentare di peso o a diventare grassi, o persistente comportamento che interferisce con il recupero del peso, anche in caso di peso significativamente basso

Alterazione nel modo in cui viene percepito il proprio peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso e della forma del corpo nella valutazione di sé, o persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale basso peso corporeo.

Si tratta di quadri molto seri che, nella popolazione generale, riconoscono un rischio di morte 5-10 volte maggiore di quello dei soggetti sani della stessa età e sesso. Il suicidio costituisce circa il 20% di tutte le cause di morte, mentre le complicanze mediche acute e croniche (soprattutto le infezioni, la deplezione di proteine e le alterazioni elettrolitiche) sono le cause più frequenti.

L'età d'esordio si è sempre collocata principalmente tra i 15 e i 19 anni, ma negli ultimi tempi sono diventate sempre più frequenti le forme a esordio precoce, prevalentemente nella fascia di età compresa tra gli 11 e 14 anni con nuovi casi

di anoressia già all'età di 9 anni. L'AN interessa quasi esclusivamente il sesso femminile con un rapporto maschi-femmine pari a 1:9, e la prevalenza lifetime in età evolutiva è stata stimata tra 0,2 e 1%.

Come si presenta?

Solitamente il pediatra viene sollecitato dai genitori che mostrano preoccupazione rispetto il comportamento alimentare delle loro figlie. Si tratta, per lo più, di ragazze che non hanno mai destato alcuna preoccupazione, sempre molto affidabili e responsabili e che vantano ottime performances sia scolastiche sia sportive. I genitori possono segnalare che hanno osservato una graduale restrizione degli apporti alimentari che via via si trasforma nella esclusione di alcuni cibi particolari (pane, pasta, dolci) e che può accompagnarsi o meno, a un aumento dell'attività fisica sia strutturata (palestra, piscina, ecc.) sia informale come fare le scale a piedi, camminare più del solito, fare esercizi fisici dopo pranzo o non mettersi mai sedute. L'attenzione che viene dedicata allo studio aumenta a discapito della socialità che invece si riduce e l'umore può iniziare a essere spento se non francamente irritabile con frequenti litigi al momento dei pasti per l'ostinazione che queste ragazze esprimono a non voler mangiare soprattutto quando vengono sollecitate.

Le motivazioni che vengono addotte a giustificazione del loro comportamento sono spesso vaghe e possono fare riferimento a una generica perdita di appetito o a nausea o a dolori gastrointestinali. Altre volte riferiscono di voler semplicemente avere un'alimentazione più sana se non sposare una scelta alimentare ideologica come quella vegetariana o vegana. Se il BMI è nella norma (soprattutto nelle condizioni che sono precedute da una condizione di sovrappeso) si può sottovalutare il problema e ritardare conseguentemente l'attivazione delle cure.

Qual è la causa?

L'eziologia dei disturbi del comportamento alimentare è comunemente indicata come multifattoriale. Secondo un modello biopsicosociale, o multidimensionale, allo sviluppo di tali patologie concorrono fattori biologici, psicologici e socio-culturali.

A livello genetico, alcuni studi riportano un'ereditabilità per l'AN che va dal 28% all'83%. A livello biologico, invece, è stata evidenziata un'importante disfunzione nel sistema serotoninergico e dopaminergico.



A livello sociale, il fattore di rischio principale sembra essere l'appartenenza al genere femminile e l'appartenenza a una cultura occidentale che enfatizza l'ideale di bellezza estremamente magro.

Tuttavia, tali elementi non bastano a spiegare perché alcune ragazze si ammalano e altre no. Le ricerche più recenti indicano l'importanza di considerare anche i fattori ambientali, condivisi e non condivisi. Tra i fattori condivisi rientrano per esempio, i modelli alimentari familiari e le caratteristiche di funzionamento; mentre tra le esperienze non condivise rientrano la tipologia di personalità, eventuali traumi vissuti, lo stile cognitivo, le strategie di problem solving e un ambiente di vita sfavorevole.

Quale trattamento?

Tutte le Linee Guida nazionali e internazionali concordano nel riconoscere come intervento elettivo dell'anoressia nervosa la presa in carico integrata in équipe multidisciplinare. In età evolutiva infatti, è necessaria la presenza di un neuropsichiatra infantile che possa fare la diagnosi e impostare una terapia farmacologica per la correzione di eventuali comorbidità psichiatriche come la depressione o il disturbo ossessivo-compulsivo; indispensabile è poi la presenza del dietologo-nutrizionista per la correzione delle abitudini alimentari e dello psicologo esperto in psicoterapia della famiglia.

Il trattamento più efficace, in questa fascia di età, infatti, è la terapia con la famiglia. Quando c'è una ragazza che si ammala di AN c'è sempre una famiglia che soffre. I genitori solitamente percepiscono sentimenti di grande impotenza e paura quando i figli smettono di mangiare e possono attivare dei comportamenti disfunzionali che spesso aggravano la sintomatologia. Possono essere particolarmente rigidi, insistenti e talvolta anche aggressivi. Altre volte invece, possono colludere con la malattia stessa e accettare che la loro figlia si alimenti in modo assolutamente non compatibile con le sue necessità purché mangi qualcosa. In qualsiasi caso sono genitori estremamente preoccupati e insicuri di fronte a una malattia che mette in pericolo di vita il loro bene più grande. La terapia familiare si rivolge a tutti i membri della famiglia e corregge gradualmente le dinamiche disfunzionali restituendo ai genitori le competenze dei loro specifici ruoli. Permette poi di leggere la malattia della ragazza all'interno di difficoltà più ampie che fanno sentire la ragazza meno sola e meno in colpa e attivano le risorse di tutto il nucleo nella correzione del disturbo.

Quali le insidie?

L'insidia più grande di questa malattia è che le ragazze che ne soffrono non percepiscono di avere un disturbo e conseguentemente non fanno quasi mai una richiesta di aiuto. Si vedono grasse anche quando sono in evidente sottopeso e non sono capaci di criticare la gravità della loro condizione. Si tratta di un vero e proprio disturbo del pensiero, non di un'ostinazione né tanto meno di un capriccio.

Sono ragazze che, dietro la loro forza apparente, nascondono una grande sofferenza e una profonda insicurezza che non sanno come affrontare. La manipolazione del corpo, attraverso l'alimentazione, diventa allora l'unico strumento per sentirsi perfette e quindi al riparo da ogni critica e da ogni vissuto di esclusione. Inutile appare allora ingaggiare con loro una relazione di forza. Più utile sintonizzarsi sulle loro fragilità e cercare di aiutarle rispettando, per quanto possibile, le loro paure. Si può esprimere il dubbio circa il sano funzionamento del corpo e quindi richiedere gli esami ematici per valutarne la condizione di salute. Qualora sia già comparsa l'amenorrea secondaria o si prolunghi uno stato di amenorrea primaria, si può sottolineare quanto sia importante correggere l'alimentazione per ripristinare il ciclo mestruale piuttosto che aumentare di peso. In generale cercare di far capire alle ragazze che loro possono scegliere di abitare un corpo anche magrissimo purché in salute.

In qualsiasi caso, è importante ricordarsi sempre che quello che per noi appare un comportamento irrazionale e privo di logica, per la ragazza che si ammala di anoressia ha un senso profondo. Può essere l'unica strategia individuata per superare i propri impasse evolutivi, per rendere evidenti nel corpo le proprie fragilità interne, per richiamare una maggiore visibilità in famiglia o nel contesto sociale o semplicemente un modo per autoaffermarsi a fronte di una naturale tendenza ad adattarsi sempre alle richieste altrui.

Focus sull'etica del trattamento

Il trattamento dell'AN è molto complesso ma se gli obiettivi da raggiungere sul piano medico sono facilmente definibili, la modalità con cui realizzarli si scontra spesso con l'oppositività alle cure che queste pazienti possono manifestare. È noto quanto la paziente anoressica non sia collaborante e rifiuti l'alimentazione utilizzando strategie diverse come l'occultamento dei cibi, il vomito, l'iperattività fisica, l'uso di lassativi. A fronte di tanta resistenza, si pone spesso ai medici curanti l'interrogativo di come perseguire gli obiettivi terapeutici quando i tentativi di convincere la paziente ad alimentarsi si rivelano fallimentari. Spesso il



grave scadimento delle condizioni psicofisiche rende necessario l'avvio di presidi medici alternativi, come la nutrizione parenterale o enterale con il sondino nasogastrico, che possono essere vissuti dalla paziente come metodi coercitivi e violenti e che, di conseguenza, si scontrano con il suo diritto di autodeterminarsi. Eticamente, allora, come ci si deve porre di fronte a una paziente che rifiuta le cure?

In età adulta, la legislazione italiana riconosce l'AN come una delle malattie psichiatriche in cui si possono verificare le condizioni previste dalla legge 833/78 art. 34 per l'applicazione del Trattamento Sanitario Obbligatorio (TSO). In età evolutiva, la gestione del trattamento della paziente anoressica può sembrare più semplice, in quanto il consenso dei genitori basta per poter avviare le cure sanitarie ritenute necessarie, come il ricovero e l'alimentazione artificiale.

Ciononostante, è necessario riflettere su quanto l'attivazione di questi presidi rimanga, sempre e comunque, un intervento estremamente cruento e legato a esperienze di estrema sofferenza per la paziente stessa. È necessario, quindi, a prescindere dall'età di insorgenza dell'AN, che il lavoro di équipe si costituisca sempre come ambito privilegiato d'intervento per modulare e concordare costantemente i target clinici da raggiungere rispetto le risorse psicologiche della paziente e dei familiari. L'obiettivo primario rimane, infatti, sempre quello di costruire con loro una relazione di fiducia che sappia promuovere una maggiore consapevolezza rispetto alla malattia.

Tuttavia, in quelle rare situazioni in cui, per motivi personali o ideologici, i genitori non dovessero garantire l'adesione alle cure e le pazienti si trovassero in una condizione di grave compromissione psicofisica, sarà necessario richiedere l'autorizzazione all'Autorità Giudiziaria competente.

Altro importante punto di riflessione da un punto di vista etico è quello relativo all'eventuale impiego di psicofarmaci nel trattamento dell'AN. Infatti, per quanto riguarda la terapia farmacologica, la maggior parte dei farmaci utilizzati nella pratica clinica non riconosce l'approvazione per il trattamento di tale patologia, ma solo per la correzione di condizioni psicopatologiche presenti in comorbidità. Il loro uso clinico è prevalentemente off label e non vi sono evidenze certe di efficacia. Tuttavia, la qualità, spesso delirante, del pensiero anoressico e della dispercezione dell'immagine corporea unitamente allo scarso insight di malattia esibito dai pazienti, spesso ne rende necessario l'impiego. È bene quindi che la terapia farmacologica sia sempre monitorata da uno specialista esperto e non costituisca mai un intervento elettivo ma solo un'aggiunta alle diverse terapie psicologiche.

Bibliografia essenziale

- American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Eating Disorders (Third Edition). American Journal of Psychiatry 2006;163:1-54
- American Psychiatric Association. DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Raffaello Cortina, Milano, 2014 (traduzione italiana)
- Barbarich NC, Kaye WH, Jimerson D. Neurotransmitter and Imaging studies in anorexia nervosa: new targets for treatment. CNS & Neurological Disorders 2003;2:61-72
- Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, et al. Prevalance, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. Archives of general psychiatry 2006;63:305-12
- Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, et al. Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. Lancet 1997;350:412
- Cuzzolaro M. Disordini alimentari in adolescenza. In Ammaniti, M. (a cura di) Manuale di psicopatologia dell'adolescenza. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2002, pp. 399-427
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Eating Disorders – core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Clinical Guideline, 9. NICE, London, 2004
- <http://www.nice.org.uk/CG009NICEguideline>
- Preti A, De Girolamo G, Vilagut G, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. Journal of Psychiatric Research 2009;43:1125-32
- Quaderni del Ministero della Salute. Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione, n. 29, 2017



LA CHIRURGIA ESTETICA E RICOSTRUTTIVA

Valentina Grimaldi, Laura Reali, Maria Elisabetta Di Cosimo

Gli sviluppi della medicina consentono sempre più la sopravvivenza di soggetti in precedenza inguaribili e la correzione di difetti congeniti o acquisiti precedentemente non correggibili.

La medicina del 21° secolo non è più limitata a ripristinare la salute e curare le malattie, ma può realizzare i desideri e ha l'obiettivo dichiarato di migliorare l'aspetto fisico, come nel caso della chirurgia estetica. È inoltre ben documentato come alcune condizioni fisiche e difetti possono dar luogo a grave disagio psicologico e angoscia, che possono spingere il paziente, nella fattispecie pediatrico, a ricercare la chirurgia. È quindi essenziale capire fino a che punto tali decisioni possono essere sollecitate da pressioni esterne, incluse le percezioni indotte dai media.

Nel caso in cui un minore richieda un intervento di chirurgia plastica, le implicazioni etiche, giuridiche e psicologiche sottostanti sono sempre rilevanti, oltre ovviamente ai problemi di sicurezza. Alla luce di questi cambiamenti sociali, bisogna riflettere sui trattamenti chirurgici con finalità estetiche nell'età dello sviluppo.

La *chirurgia plastica* si riferisce a una varietà di interventi specialistici eseguiti per riparare o ripristinare parti del corpo allo scopo di riportarle alla normalità o di migliorare determinate strutture anatomiche già normali. In età pediatrica tratta condizioni e malformazioni di varia complessità, che interessano i bambini dalla nascita, ma anche nel feto, e fino all'età adulta.

Nel suo ambito si distinguono la chirurgia estetica e la chirurgia ricostruttiva:

» La *chirurgia estetica* comprende interventi che modificano, correggono o migliorano l'aspetto estetico e funzionale del corpo, ad esempio, la rimozione di nevi, cisti, cicatrici o anomalie poco accettabili (orecchie a sventola, appendici cutanee). La modifica delle parti del corpo a volte ha finalità non necessariamente terapeutica, ma esigenze soggettive di adeguamento estetico a un ideale corporeo.

Va peraltro sottolineato che ogni cultura e ogni etnia ha il proprio concetto di bellezza e di normalità. Il giudizio di ciò che è normale giace su un *continuum* e può essere valutato diversamente non solo dall'individuo ma anche dalla società.

La *chirurgia ricostruttiva* comprende interventi che correggono malformazioni congenite (come, ad esempio, polidattilia, sindattilia, aplasia parziale o totale di muscoli) o causate da traumi demolitivi (incidenti stradali, morsi di animali, ustioni, traumi balistici) ma anche da infezioni, tumori o patologie destruenti, con l'obiettivo primario di restituire la funzione e migliorare l'immagine esteriore di pazienti gravemente menomati.

In questa branca sono inclusi anche i trapianti (omo- o allo- trapianti) che possono essere di pelle, ossa, muscoli, vasi sanguigni, nervi. Nella chirurgia ricostruttiva l'esigenza estetica e terapeutica in genere si sovrappongono.

I principi etici e i limiti morali

Secondo il principio di beneficenza della bioetica i medici devono agire in base al "superiore interesse" del paziente, che nel nostro specifico è per di più un minore.

La richiesta del paziente di intraprendere un intervento chirurgico per migliorare, ad esempio, l'immagine di sé e la sua autostima, è spesso accettabile, ma definire qual è il migliore interesse del bambino/adolescente può essere molto difficile, perché dolore, disagio, sofferenza, handicap sociale, stigma sono percepiti in maniera molto variabile da chi richiede il beneficio dalla chirurgia plastica estetica, anche in relazione al contesto socio-culturale in cui si trova a vivere e la decisione può essere molto complessa.

È essenziale una discussione condivisa tra i professionisti sanitari coinvolti, incluso il pediatra di fiducia, e con la famiglia per arrivare alla decisione definitiva tenendo come guida il principio di beneficenza, che significa dovere etico di massimizzare il beneficio.

Il chirurgo plastico estetico, infatti, non solo ha il dovere di evitare danni al paziente ma anche di soppesare adeguatamente i rischi dell'intervento, le esigenze e le richieste del paziente e di offrire un piano che gli fornisca il massimo beneficio, perché se il beneficio non è il risultato finale per il paziente, vuol dire che il principio di beneficenza è stato violato. In questo processo il pediatra di famiglia può rappresentare un intermediario utile per chiarire eventuali criticità, proprio per la conoscenza che ha del suo assistito e del nucleo familiare.

Nell'ambito della chirurgia estetica può essere particolarmente impegnativo rispettare questo principio, soprattutto quando si considerano i risultati e la qualità della vita a lungo termine nel paziente pediatrico, perché non sono sempre disponibili studi di adeguato follow up in materia.



Il chirurgo plastico cammina su una linea sottile tra l'ideale di "non fare del male" e l'ambizione di dare al bambino/adolescente ciò che chiede.

Nel rispetto del principio di non maleficenza il pediatra, e il chirurgo plastico nello specifico, non devono mai agire contro il superiore interesse del bambino/adolescente o in modo che possa subire un danno. Pertanto, il chirurgo plastico può rifiutarsi di operare se è convinto che la chirurgia non sia nell'interesse del bambino/adolescente e se ritiene che le aspettative del paziente siano irrealistiche, in quanto i rischi dell'intervento chirurgico possono superare qualsiasi beneficio e tutte queste valutazioni devono essere fatte sul singolo paziente, tenendo conto anche del principio di giustizia, che in sanità è una forma di equità. Se di fronte ai traumi più o meno seri che richiedono interventi ricostruttivi si possono avere meno dubbi, nella plausibilità del vantaggio funzionale, il problema diventa più difficile nei casi di chirurgia estetica. Si pensi all'adolescente che può sperimentare disagio nel proprio sviluppo psicosociale e sofferenza tale da considerare la chirurgia come una soluzione a difetti magari non reali, ma creati dal contesto socio-culturale in cui vive.

Il problema etico è trovare l'equilibrio tra i rischi e i benefici di un intervento senza vantaggio funzionale. In ogni valutazione per un potenziale intervento chirurgico si dovrebbe pertanto considerare quale è lo scopo dell'intervento chirurgico e avere anche una valutazione psicologica esperta del bambino/adolescente. Andrebbe inoltre considerato se il grado di deformità è realmente evidente e se sono realistiche le aspettative del paziente dalla sua correzione.

Il miglioramento dell'aspetto può essere psicologicamente utile e aumentare l'autostima e la fiducia in sé stessi, ma la chirurgia estetica non è il toccasana per tutti i problemi, per questo il CNB si è pronunciato e ha concluso che in chirurgia plastica il tema della bellezza si interseca con quello della salute, intesa però in funzione del proprio ideale di bellezza-salute. Ma è lecito che il bambino/adolescente eserciti il suo diritto di libertà e di autodeterminazione nell'attuazione e sviluppo della propria personalità, considerando la 'salute estetica' come un bene non solo da preservare e reintegrare ma, per certi versi, anche da promuovere quale elemento fondante l'identità dell'individuo?

Il bambino/adolescente, come anche il medico, debbono rispettare anche i criteri etici di proporzionalità e accuratezza, perché la richiesta e dell'intervento chirurgico sia giustificata.

Mentre richieste di intervento deformate da logiche di 'desiderio' che si traducono in una sorta di 'accanimento estetico', fino alla "dismorfofobia", vanno rifiutate.

Il ruolo del pediatra di famiglia

Il pediatra di famiglia oggi deve necessariamente gestire la complessità assistenziale del paziente pediatrico e rivestire in questo ambito una funzione sociale riconosciuta, facendosi promotore del cambiamento e di politiche volte a promuovere la salute infantile. Tale ruolo rende necessario lavorare insieme, realizzando una sinergia di risorse e competenze fra le diverse figure professionali e le diverse discipline. Ciò pone delle sfide inevitabili, prima di tutto culturali da accettare ed elaborare per poter dare risposte efficaci ed efficienti ai bisogni di salute emergenti della popolazione. Il paziente pediatrico rispetto all'adulto è di per sé un paziente complesso anche quando non è portatore di una disabilità o affetto da patologia cronica. Perché, per prendersi cura del bambino non si può non prendersi cura anche della famiglia nella quale il bambino vive.

È ormai ampiamente dimostrato come le dinamiche familiari influenzino lo stato di salute del paziente pediatrico. Pertanto, il pediatra di famiglia (e non è un caso che si chiami pediatra di famiglia) deve avere un'attenzione particolare alle dinamiche familiari che ruotano intorno al minore perché queste giocano un ruolo significativo nell'insorgenza di tante problematiche psicofisiche del bambino.

Se si vuole fare prevenzione sui disturbi del comportamento, problematiche relative al neuro sviluppo, abuso e maltrattamento infantile, ma anche uso precoce di alcool, abuso di sostanze e quindi dipendenze, nonché disturbi del comportamento alimentare un tempo eventi rari oggi in grande aumento, dobbiamo sostenere la famiglia e promuovere una genitorialità responsabile per il ruolo fondamentale che la famiglia ha nello sviluppo dell'individuo.

Del resto, la frammentazione culturale e la complessità sociale odierna hanno reso i genitori più fragili, meno autorevoli, venendo meno quel ruolo fondamentale di adulti di riferimento che dovrebbero rivestire nella crescita sana dei figli.

L'attuale struttura della società ha favorito l'isolamento delle famiglie attraverso diversi fattori che alimentano questo fenomeno (vita frenetica, tecnologia e social media, migrazione geografica, cambiamenti demografici, ecc.) e il pediatra spesso è l'unico interlocutore che i genitori hanno.

In questo contesto sociale il pediatra di famiglia può svolgere un ruolo fondamentale nel contrasto alla povertà culturale e sociale e per contrastare i falsi miti sulla bellezza promuovendo una visione sana e positiva dell'aspetto fisico nei bambini e negli adolescenti.



Di seguito alcuni interventi con cui il pediatra può contribuire.

- 】 **Educazione e informazione.** Il pediatra può fornire informazioni accurate sui concetti di bellezza, spiegando che la bellezza è soggettiva e che ogni individuo è unico e speciale. Può discutere con i pazienti e le famiglie i falsi miti diffusi dai media e sensibilizzarli sull'impatto negativo che questi possono avere sull'autostima e sull'immagine corporea.
- 】 **Promozione dell'autostima.** Il pediatra può lavorare per rafforzare l'autostima dei giovani pazienti, valorizzando le loro qualità personali, le competenze e i talenti piuttosto che focalizzarsi solo sull'aspetto fisico. Facendo apprezzare al ragazzo quel che ha senza pensare solo a ciò che non ha o che vorrebbe avere. Ciò può contribuire a costruire una solida base di fiducia in se stessi e a contrastare i messaggi negativi provenienti dal confronto con modelli di bellezza irrealizzabili.
- 】 **Rilevazione di segnali di disagio o disturbi alimentari.** Il pediatra è in una posizione privilegiata per rilevare eventuali segnali di disagio emotivo o disturbi alimentari legati all'immagine corporea nei bambini e negli adolescenti. Attraverso visite regolari e aperte al dialogo, si possono individuare eventuali problemi e fornire supporto adeguato, come consulenze psicologiche o riferimenti specialistici.
- 】 **Collaborazione con professionisti del settore.** Il pediatra può lavorare a stretto contatto con professionisti come psicologi, nutrizionisti o terapisti specializzati nell'aiutare i bambini e gli adolescenti a sviluppare una relazione sana con il proprio corpo e l'immagine corporea. La collaborazione multidisciplinare può garantire un approccio completo e mirato alle esigenze dei pazienti.
- 】 **Coinvolgimento delle famiglie.** Il pediatra può coinvolgere attivamente le famiglie nel processo educativo e terapeutico, fornendo loro risorse, consigli e supporto per promuovere un ambiente familiare positivo e sostenere una sana autostima nei bambini. La sensibilizzazione delle famiglie sui falsi miti sulla bellezza e sulla loro influenza può aiutare a creare un contesto più empatico e consapevole.

In conclusione, dobbiamo ricordare che ogni individuo è unico e ha caratteristiche che lo rendono attraente a modo suo. Coltivare una mentalità positiva, lavorare sull'autostima e accettare la propria individualità contribuisce a sentirsi più belli e sicuri di sé. Rincorrere sempre qualcosa che non si ha finisce per far

perdere di vista ciò che si ha e spesso quel che si ha è molto di più di quel che serve per essere belli e adeguati.

Alcuni bambini o ragazzi, grazie alla chirurgia estetica, possono correggere difetti congeniti o importanti disabilità con un incredibile miglioramento della loro qualità di vita.

Tuttavia, è importante considerare attentamente i motivi e le implicazioni psicologiche della chirurgia estetica nei ragazzi. Durante l'adolescenza, molti giovani possono essere particolarmente sensibili all'aspetto fisico e possono essere influenzati da pressioni sociali o culturali. È fondamentale che i ragazzi abbiano un sostegno emotivo adeguato e che vengano informati in modo completo sui rischi, i benefici e le aspettative realistiche legate all'intervento chirurgico.

La bellezza, infatti, è per prima cosa armonia, armonia con se stessi, un delicato equilibrio tra ciò che siamo e ciò che vorremmo essere; siamo in armonia con noi stessi quando ci sentiamo soddisfatti di quel che facciamo e di quel che abbiamo raggiunto. Ma essere soddisfatti di noi stessi è un work in progress che ci accompagnerà per tutta la vita, non è qualcosa che si ottiene una volta per tutte. Così come è un work in progress il nostro corpo, che cambia nell'arco di tutta la vita.

Rispettarlo, prendersene cura, mostrarlo senza l'ossessione di dover apparire per forza in un determinato modo è il modo migliore di abitarlo.

Bibliografia essenziale

- The Rights of Children in Biomedicine: Challenges posed by scientific advances and uncertainties. <https://rm.coe.int>
- Aspetti bioetici della chirurgia estetica e ricostruttiva. CNB, 2012
- <https://bioetica.governo.it/pareri/pareri-e-risposte/aspetti-bioetici-della-chirurgia-estetica-e-ricostruttiva>
- Rohrich RJ, Cho MJ. When Is Teenage Plastic Surgery versus Cosmetic Surgery Okay? Reality versus Hype: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142:293e-302e
- Pellegrino ED. Medical ethics in an era of bioethics: resetting the medical profession's compass. *Theor Med Bioeth* 2012;33:21-4
- Sterodimas A, Radwanski HN, Pitanguy I. Ethical issues in plastic and reconstructive surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:262-7
- NCPHSBBR (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research). The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976a
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics 5th ed. Oxford University Press, New York, 2001
- Del Rio A, Rinaldi R, Napoletano S, di Luca NM. Cosmetic surgery for children and adolescents. Deontological and bioethical remarks. *Clin Ter* 2017;168:e415-e420



BIOETICA DELLA PREVENZIONE IN ETÀ PEDIATRICA: UN'ESPERIENZA SAMMARINESE

Elisabetta Muccioli

In questo capitolo sono riportati gli interventi di prevenzione messi in campo nell'ambito delle cure primarie della UOC di Pediatria nella Repubblica di San Marino, analizzando come questi interventi soddisfino i principi bioetici.

Come premessa è necessario sottolineare che nella realtà sammarinese la stessa équipe pediatrica svolge assistenza ospedaliera e territoriale integrando le attività al servizio del bambino e della sua famiglia, dalla nascita al compimento dei 14 anni.

In particolare ciascun pediatra, in base ai propri turni di lavoro, esegue visite pediatriche in ambulatorio, valutazioni in degenza, assistenza pediatrica in sala parto e sala operatoria, controlli neonatali in ricovero e post-dimissione, consulenze al pronto soccorso.

Per quanto riguarda le cure primarie, gli assistiti vengono affidati a un pediatra di riferimento, all'interno dell'équipe, a cui si riferiscono per i bilanci di salute, le visite pediatriche programmabili, i colloqui personalizzati, i contatti via mail e telefonici.

Le valutazioni non differibili a lungo termine sono affidate all'ambulatorio pediatrico di continuità assistenziale che provvede a garantire la visita pediatrica anche in assenza del pediatra di riferimento del bambino, avvalendosi dei colleghi della stessa équipe. In aggiunta e in integrazione a tali attività, sono state organizzate e potenziate le attività di prevenzione.

La prevenzione è ampiamente riconosciuta come strumento essenziale di tutela della salute per l'individuo e la collettività (Tabella 1). In quanto diritto umano fondamentale, la salute va perseguita con costanza e capacità sin dalle età più precoci.

Tabella 1. *Classificazione e specifiche della prevenzione*

Prevenzione primaria	Ha lo scopo di ridurre l'incidenza della malattia attraverso interventi nei confronti di soggetti sani per eliminare o ridurre la possibilità di esposizione a cause e fattori di rischio, evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di malattie al fine di promuovere la salute individuale e collettiva. Inoltre, può essere inquadrata nell'ambito della promozione della salute quando favorisce complessivamente atteggiamenti, abitudini, comportamenti positivi
Prevenzione secondaria	È rivolta a soggetti apparentemente sani che si trovano in una fase clinicamente silente di malattia. Comporta il riconoscimento precoce del danno già presente, ma non clinicamente manifesto, per evitarne l'ulteriore evoluzione: diagnosi precoce di una patologia
Prevenzione terziaria	Include gli interventi che possono ridurre in soggetti malati il rischio di complicanze e/o migliorare la qualità della loro vita, migliorando la prognosi e attuando le misure riabilitative necessarie per favorire una più alta qualità della vita

Nella prospettiva della sanità pubblica, l'attenzione è rivolta quindi non solo ai pazienti malati, ma anche ai soggetti sani con interventi volti a mantenere e consolidare lo stato di salute: il concetto di iceberg dell'assistenza sanitaria è rappresentato nella Figura 1.

**Figura 1.** *Raffigurazione del concetto di iceberg dell'assistenza sanitaria*



In questo contesto, la prevenzione in età pediatrica riveste un ruolo centrale e di grande valore anche dal punto di vista umano, etico e sociale in quanto accompagna il bambino e la sua famiglia durante tutto l'arco evolutivo. Nell'ambito delle cure primarie, l'attività del pediatra non è limitata alla diagnosi e alla terapia delle malattie, ma è rivolta anche alla verifica della normale crescita e sviluppo del bambino attraverso i bilanci di salute e altri interventi dedicati alla prevenzione.

I fattori che incidono sulla salute sono molteplici, da quelli biologici a quelli sociali e culturali fino ai comportamenti individuali. In particolare, è importante soffermarsi sull'ultimo fattore, mettendo in evidenza la responsabilità di ciascuno verso la propria salute, come responsabilità individuale e al tempo stesso collettiva (Tabella 2).

Tabella 2. *Responsabilità verso se stessi e responsabilità collettiva*

Responsabilità verso se stessi	Responsabilità collettiva
La salute costituisce una delle condizioni per poter esprimere appieno la propria personalità e la prevenzione di quella quota di fattori di rischio sanitario ascrivibile a comportamenti individuali modificabili produce un vantaggio personale, anche in termini di risparmio di sofferenze	In condizioni di risorse limitate, il mantenimento di un efficiente servizio sanitario rivolto al maggior numero possibile di cittadini è interesse di tutti i cittadini e deve quindi poter contare sull'impegno personale dei singoli a contribuire, per quanto possibile, al mantenimento della propria salute. Per questo lo stile di vita merita di essere considerato non solo con riferimento alla persona, ma anche alle rilevanti ricadute sociali che indirettamente ritornano sulla persona stessa

Secondo i principi bioetici della non maleficità e della beneficenza, vanno scoraggiati i comportamenti a rischio e potenzialmente dannosi, consolidando lo stato di salute attraverso interventi volti a favorire stili di vita e comportamenti positivi.

In età pediatrica tali azioni vengono svolte tramite la famiglia, iniziando già nelle epoche più precoci. Pertanto, stabilire un rapporto di fiducia con le figure parentali è fondamentale per la presa in carico globale (*care*) del bambino e della sua famiglia. È la famiglia infatti che porta il bisogno di salute del bambino, soprattutto quando è ancora molto piccolo; è sempre la famiglia che dovrà mettere in opera consigli e prescrizioni ed è sempre nella famiglia che il bambino cresce e si sviluppa.

Ne deriva quindi che l'azione del pediatra e delle infermiere dedicate all'età pediatrica non riveste un ruolo solo nei confronti del bambino ma anche del contesto genitoriale in cui vive, da cui dipende e da cui possono derivare grandi differenze nell'ambito del neurosviluppo, dell'alimentazione, degli stili di vita, ecc. Per un bambino, infatti, determinate opzioni possono essere determinanti per la salute e la qualità di vita futura molto più che per un adulto.

Il *Nurturing Care Framework* fornisce indicazioni e raccomandazioni su come investire nelle prime epoche della vita, a partire dalla gravidanza e nascita fino al terzo anno di vita (i primi mille giorni). La ricerca scientifica ha messo in evidenza come alcune pratiche di cura ed educazione, ad esempio la lettura condivisa, la musica e il massaggio infantile, possono dare un contributo alla costruzione delle basi neurobiologiche dello sviluppo del bambino e allo stesso tempo contribuire a sostenere le competenze genitoriali e la relazione tra i genitori e il bambino, in linea con il principio bioetico di beneficenza.

Negli Stati Uniti il programma *Reach Out and Read* promuove anche nelle aree disagiate e a basso profilo socioeconomico la lettura ad alta voce per garantire che ogni bambino abbia le opportunità e le basi sane di cui ha bisogno dal punto di vista cognitivo, sociale ed emotivo. Infatti, molti bambini hanno un deficit delle abilità emergenti in base agli stimoli ricevuti che dipendono anche dal livello di istruzione dei genitori, dalla scelta dei giochi, dalla comunicazione verbale, dall'attitudine alla lettura condivisa e dall'ambiente domestico.

In questa prospettiva e nel rispetto di giustizia ed *equity*, nel nostro territorio sono state promosse dalla UOC di Pediatria iniziative di promozione alla lettura e alla musica a servizio delle famiglie a vantaggio della salute e dello sviluppo precoce del bambino, a sostegno della genitorialità e come valore sociale da potenziare. Salvaguardare la salute di bambini e bambine, promuovere la loro crescita e sviluppo, trasformare il futuro accrescendo il loro potenziale umano è una opportunità di investimento possibile e realizzabile. Dunque è necessario e doveroso attuare queste e altre misure sanitarie con priorità ineludibili per l'infanzia.

I pediatri e le infermiere della nostra UOC dedicano tempo e spazio alla promozione delle buone pratiche integrando l'assistenza sanitaria con un'attenta sorveglianza del neurosviluppo e attuando screening specifici in base all'età.

Nella nostra esperienza le attività di competenza infermieristica, pediatrica e integrata si svolgono nel rispetto delle competenze, dei ruoli e dell'autonomia professionale, esplicitando nel concreto l'integrazione tra operatori sanitari, facilitando la coerenza delle attività, la condivisione delle conoscenze e l'individua-



zione precoce anche dei disturbi del neurosviluppo, fornendo indicazioni per migliorare l'andamento evolutivo oppure per la presa in carico precoce anche da parte del consulente specialista.

In linea con la virtù bioetica della *temperance* e consapevoli dei vantaggi ma anche dei limiti dell'attività su un territorio piccolo come quello della Repubblica di San Marino, in caso di individuazione precoce di disturbi del neurosviluppo, patologie complesse, malattie rare o oncologiche, disabilità, sindromi, ci avvaliamo di consulenti esterni e di confronto con centri di riferimento, impegnandoci a garantire nel principio di giustizia la migliore assistenza possibile ad ogni bambino, sempre pronti e disponibili a prendere nuovamente in carico il bambino e la sua famiglia per la fase di accompagnamento e proseguimento in follow up, come da interventi di prevenzione terziaria.

Il lavoro integrato e la rete territoriale sia all'interno dell'equipe medica e infermieristica, sia nei rapporti con consulenti specialisti e centri di riferimento, sia con servizi sanitari, scolastici, istituti, volontariato e associazioni nella repubblica sammarinese, tendono a garantire una presa in carico globale, coerente e univoca, segno di beneficenza per il bambino e la sua famiglia.

Allo stesso tempo il pediatra e gli operatori della salute sono tenuti a mantenersi aggiornati, formati e competenti in materia di salute e prevenzione per poter svolgere al meglio il proprio compito a servizio del bambino, secondo il principio bioetico di giustizia.

I temi della salute coinvolgono la parte più emozionale di ciascuno di noi e, pertanto, sono da sempre tra quelli maggiormente investiti dalle fake news. Fonti inquinate impediscono al cittadino medio di elaborare un'opinione valida su argomenti complessi (ad esempio sulle vaccinazioni o l'alimentazione) e, di conseguenza, una scelta di salute consapevole e autonoma. Vi è quindi un impatto diretto delle fake news sul diritto alla salute violando il principio di beneficienza e, ove le notizie inducessero scelte erronee e dannose, verrebbe violato anche il principio di non maleficenza.

Nel momento stesso in cui si viola la beneficienza/non maleficenza e l'autonomia, si impedisce l'osservanza del principio di giustizia, dando luogo a forme di discriminazione e non equità nell'accesso alle risorse e alle cure.

In questo contesto i nostri servizi pediatrici si impegnano a promuovere, in modo proattivo e su richiesta, la comunicazione di contenuti sanitari di salute e prevenzione, basati su evidenze e dati confermati, in un modo facile da comprendere e memorizzare, utilizzando per alcuni contenuti anche i media

(pagina Facebook Pediatria ISS San Marino), la distribuzione di materiale informativo dedicato e colloqui personalizzati su specifici argomenti. Il pediatra e l'infermiere sono importanti mediatori tra le conoscenze scientifiche e le famiglie e tale ruolo può essere meglio attuato mediante una comunicazione corretta e accuratamente pianificata. Nella nostra realtà i bilanci di salute, gli incontri a sostegno della genitorialità, i contatti quotidiani con i genitori tramite colloquio telefonico, mail o durante le visite pediatriche rappresentano un'opportunità irrinunciabile di counseling per l'attività di prevenzione e la tutela della salute.

In questo contesto l'azione di informazione ed educazione sanitaria viene accolta con maggiore favore dalle famiglie con cui è stato instaurato un rapporto di fiducia e reciproca collaborazione, superando le fake news e attuando il cosiddetto *empowerment* necessario perché le scelte operate dalla famiglia vengano effettuate in maniera consapevole e siano per quanto possibile idonee al raggiungimento del migliore stato possibile di salute, nel rispetto del principio bioetico dell'autonomia, coinvolgendo quando possibile il minore. Infatti, è importante che il bambino sia coinvolto nella pratica clinica e nelle scelte di salute, adeguando le informazioni alla sua età e capacità di comprensione. La sua è una autonomia in divenire che inizialmente verrà veicolata dalla famiglia, poi prevedrà un progressivo coinvolgimento nelle decisioni che lo riguardano, utilizzando un linguaggio che andrà modificandosi a seconda del suo grado di sviluppo e sensibilità manifestata. Il minore coinvolto nelle attività di prevenzione acquisirà una maggiore consapevolezza e attenzione nei confronti della salute propria e altrui (Tabella 2, responsabilità verso se stesso e responsabilità collettiva) a beneficio della sua vita futura di adulto e della società e comunità in cui vivrà.

Allo stesso tempo, la consapevolezza che i problemi di salute non hanno sempre e solo una valenza oggettiva, ma possono anche venire percepiti in maniera differente in base al vissuto personale sia da parte del genitore che del bambino, ci ha portato a impegnarci in una comunicazione empatica e di relazione, offrendo alle nostre famiglie accoglienza e ascolto attivo, dedicando tempo specifico a colloqui personalizzati in linea con la virtù bioetica della *compassion*.

Non di rado nella pratica clinica, il genitore riporta al sanitario la richiesta diretta del bambino che dice: "Voglio andare dal dottore." Queste poche parole espresse con semplicità dal piccolo, rafforzano la posizione della UOC di Pediatria a servizio delle famiglie in un rapporto di fiducia (*fidelity to trust*) che si instaura in epoche precoci non solo con i genitori ma anche direttamente nei confronti



del bambino che percepisce il medico come figura adulta pronta e sollecita nel risolvere i suoi problemi di salute. Infatti, il pediatra si pone in una posizione di garante del principio di autonomia e benefità del bambino (*child advocacy*) anche per quanto riguarda la tutela globale della sua salute e le necessarie azioni di prevenzione. Pertanto, è doveroso proseguire in attività preventive di miglioramento in età pediatrica per accompagnare il bambino e la sua famiglia in tutto il percorso evolutivo di crescita, mirando a consegnare alla collettività un adolescente cresciuto nel rispetto di valori importanti inerenti lo sviluppo della sua persona.

L'importanza della medicina preventiva in età pediatrica e dell'assistenza territoriale, la continuità nei percorsi di educazione sanitaria e supporto alla genitorialità, l'integrazione necessaria tra i diversi operatori della salute sono determinanti nella tutela e nella promozione della salute stessa intesa come dimensione umana multidisciplinare (biologica, sociale, psicologica, umana, etica).

La salute dei bambini e degli adolescenti è il principale indicatore della salute di una popolazione e questa è la sfida più entusiasmante del nostro lavoro, è un dovere sociale che in veste di responsabili della salute dobbiamo sentire. La bioetica applicata alla prevenzione è uno strumento prezioso per il pediatra e per gli operatori della salute e garantisce a chi la pratica l'elevazione della qualità professionale, la maggiore consapevolezza del proprio operato e la sensibilità necessaria per garantire attività organizzative e assistenziali utili alla tutela della salute per il bambino, la sua famiglia e la collettività in cui vive.

Bibliografia essenziale

- Pontello M, Auxilia F. Igiene, medicina preventiva e salute globale. Piccin, 2022
- Semplici S. Pediatria e bioetica Integrità, comunicazione, limite, uguaglianza, educazione. Il Pensiero Scientifico Editore, 2019
- Picca M, Pierattelli M. I bilanci di salute. Tecniche Nuove, 2016
- Comitato Nazionale per la Bioetica Presidenza del Consiglio dei Ministri. Stili di vita e tutela della salute, 20 marzo 2014
- Di Pietro ML, Faggioni MP. Bioetica e infanzia. Dalla teoria alla prassi. Edizioni Dehoniane, Bologna, 2014
- Lo Giudice M, Leone S. Bioetica in pediatria. Tecniche Nuove, 2012
- <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/nurturing-care>
- <https://www.iss.it/prevenzione-e-promozione-della-salute>
- <https://bioetica.governo.it/it/>
- <https://bioetica.sm/>

