

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento Attività Integrata di Salute della Donna e del Bambino

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA

IN MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE

INDIRIZZO: EMATOONCOLOGIA, GENETICA, MALATTIE RARE E MEDICINA PREDITTIVA

CICLO: XXVII

**STUDIO SULLE IMPLICAZIONI PSICOAFFETTIVE NEL TRAPIANTO DI
CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (HSCT).**

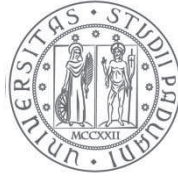
**ANALISI RETROSPETTIVA IN UN CAMPIONE DI SOGGETTI E FAMIGLIE
DOPO ALMENO 5 ANNI DAL TRAPIANTO**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Supervisore : Ch.ma Prof.ssa Chiara Messina

Dottoranda : Silvia Zanato



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento Attività Integrata di Salute della Donna e del Bambino

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA

IN MEDICINA DELLO SVILUPPO E SCIENZE DELLA PROGRAMMAZIONE

INDIRIZZO: EMATOONCOLOGIA, GENETICA, MALATTIE RARE E MEDICINA PREDITTIVA

CICLO: XXVII

**STUDIO SULLE IMPLICAZIONI PSICOAFFETTIVE NEL TRAPIANTO DI
CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (HSCT).
ANALISI RETROSPETTIVA IN UN CAMPIONE DI SOGGETTI E FAMIGLIE
DOPO ALMENO 5 ANNI DAL TRAPIANTO**

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore d'indirizzo : Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Supervisore : Ch.ma Prof.ssa Chiara Messina

Dottoranda : Silvia Zanato

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag.5
1.1 BACKGROUND MEDICO: STORIA ED EVOLUZIONE DEL HSCT	pag.6
1.2 BACKGROUND PSICOLOGICO	pag.7
1.2.1 Il trapianto di cellule staminali emopoietiche	pag.7
1.2.1.1 Il trapianto di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica	pag.8
1.2.2 Aspetti psico-relazionali legati alle fasi del trapianto di cellule emopoietiche	pag.9
1.2.2.1 La famiglia e l'equipe cura	pag.9
1.2.2.2 La famiglia e il bambino trapiantato	pag.11
1.2.3 Psicopatologia e trapianto di midollo	pag.12
1.2.3.1 Il bambino, dalla prima infanzia alle soglie della pubertà	pag.13
1.2.3.2 Il preadolescente e l'adolescente	pag.14
1.2.4 La qualità di vita e il trapianto di midollo	pag.15
1.2.5 I fratelli	pag.16
2. SCOPO DELLO STUDIO	pag.17
3. MATERIALI E METODI	pag.18
3.1 IL CAMPIONE	pag.18
3.2 IL PROTOCOLLO	pag.19
3.3 IL MATERIALE TESTALE SOMMINISTRATO A PAZIENTI E FAMIGLIE	pag.20
3.3.1 Strumenti non standardizzati	pag.20
3.3.1.1 Intervista semistrutturata per la raccolta dati anamnestico-clinici e scheda rilevazione dati	pag.20
3.3.1.2 Composizione di un breve scritto	pag.21
3.3.2 Strumenti standardizzati	pag.21

3.3.2.1 Questionario Achenbach: CBCL	pag.21
3.3.2.2 Questionario Achenbach: YSR	pag.22
3.3.2.3 Questionario Pediatric Quality of Life Inventory 4.0:	pag.23
PedsQL 4.0	
3.3.2.4 Questionario sullo Stato di Salute: SF-36	pag.25
3.3.2.5 Questionario Parenting Stress Index: PSI-SF	pag.26
3.4 VARIABILI MEDICHE	pag.27
3.5 ANALISI STATISTICHE	pag.28
3.5.1 Piano delle analisi statistiche	pag.28
3.5.2 Campione di controllo: procedura	pag.29
4. RISULTATI	pag.30
4.1 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE	pag.30
4.1.1 Descrizione del campione dei survivors	pag.30
4.1.2 Descrizione del campione dei fratelli	pag.32
4.1.3 Descrizione del campione dei genitori	pag.32
4.2 RISULTATI TESTISTICA	pag.33
4.2.1 Risultati survivors	pag.33
4.2.2 Risultati fratelli	pag.41
4.2.3 Risultati genitori	pag.50
5. DISCUSSIONE	pag.58
6. CONCLUSIONI	pag.67
7. BIBLIOGRAFIA	pag.69
8. ABBREVIAZIONI	pag.79

A STUDY ON EMOTIONAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT). RETROSPECTIVE ANALYSIS IN A SAMPLE OF SURVIVORS AND FAMILIES AFTER AT LEAST 5 YEARS AFTER TRANSPLANT.

Abstract

Background. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is now the therapeutic treatment for malignant and nonmalignant hematologic diseases and could represent a challenge to pediatric patients and their families. Advances in HSCT procedure have significantly increased the number of HSCT performed each year and have improved long term survival rates, so studies have shifted their focus from survival time to Quality of Life (QoL).

Childhood HSCT survivors have been shown to be prone to develop psychological, cognitive, social and familiar, as well as medical, adverse outcomes. (Khera et al., 2012; Syrjala et al., 2012).

The aim of the present study is to evaluate psychosocial and behavioral features and QoL of childhood HSCT survivors and their families (including siblings).

Secondary aims are to evaluate the level of agreement between survivor-parents reports as for psychopathological areas and QoL; to evaluate parental stress and finally to identify risk and protective factors for mental health.

Methods. Paediatric HSCT survivors (at least 5 years post transplantation) and their parent each completed a questionnaire package that included Achenbach test (Child Behaviour Checklist-CBCL; Youth Self Report-YSR), Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) and a brief unstructured text. Parents were also asked to complete an anamnestic interview and two other test: Short Form-36 (SF-36) and Parenting Stress Index scale (PSI). Siblings were asked to complete YSR and a brief unstructured text.

Data were analysed using SPSS software.

Results From 2012, 37 pediatric HSCT survivors (62% male) were enrolled in the study. The age at HSCT was 10 yrs on average (range 0,7-11,2 yrs). Fifty four percent of survivors were treated with allogenic unrelated HSCT. Seventy-four parent and 38 siblings were also tested.

YSR scores exceeded the normative cut off for total competences (22%), social competences (13%) and somatic complains (8%), while CBCL scores were mainly pathological for total competences (49%), activities (22%) and somatic symptoms (11%). Symptoms reported to CBCL were more if: the survivor is female, there were a allogenic related HSCT, there were medical toxicities and if timing since communication of therapeutic choice and HSCT were longer. CBCL and YSR present a good level of agreement only for total competences scale ($K=0.06$, $p= 0.002$), somatic symptoms ($K=0.21$, $p= 0.003$) and attention problems ($k=0.13$; $p=0.02$).

As for PedsQL, there was a poor level of agreement between survivors and parents only for physical area ($K=0.05$; $p=0.31$) and emotional area ($K=0.09$; $p=0.06$).

In SF-36 mothers, perceive a worse QoL for “role limitation” scale when they have only one child or more than three children, if timing since communication and HSCT was brief and if survivor was treated with allogenic related HSCT. Fathers perceive a worse mental health if they have one child or more than two children, and if they were married.

Siblings who were closer to survivor appear to present a worse QoL according to parents.

Conclusion. Pediatric HSCT survivors present psychological distress in many areas (internalizing, externalizing, attention and social areas), with a prevalence of somatic symptoms. As for QoL, parents report better emotional function and lower physical function of the survivor. The first sibling appears to perceive a worse QoL. Mother and father perceive different kind of distress, but having two children appears to be homogeneously protective.

Studies are needed to explore discordant perception and finally to improve outcomes and care for pediatric HSCT patients and their families.

Abstract

Premesse. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta ad oggi la terapia per alcune patologie ematologiche maligne e non maligne e costituisce una sfida per il paziente in età pediatrica e per la sua famiglia. Il progresso medico relativo alla procedura di HSCT ha significativamente aumentato il numero di trapianti eseguiti ogni anno ed ha migliorato le percentuali di sopravvivenza a lungo termine, pertanto gli studi scientifici hanno spostato il loro focus dalla valutazione dei tassi di sopravvivenza all'esplorazione della Qualità di Vita (QoL).

I sopravvissuti a HSCT avvenuto in età pediatrica sono stati dimostrati essere una popolazione più suscettibile allo sviluppo di sequele psicologiche, cognitive, sociali e familiari, oltre che mediche (Khera et al., 2012; Syrjala et al., 2012).

L'obiettivo dello studio è la valutazione degli aspetti psicosociali e comportamentali oltre che della QoL dei soggetti pediatrici sopravvissuti ad HSCT e delle loro famiglie (incluso i fratelli).

Obiettivi secondari sono: la valutazione del livello di accordo tra survivor e genitori relativamente agli aspetti psicopatologici ed alla QoL, la valutazione dello stress genitoriale e infine l'identificazione di fattori di rischio e fattori protettivi per la salute mentale di questi soggetti.

Metodo. Sono stati testati soggetti pediatrici sopravvissuti ad HSCT (almeno 5 anni dopo il trapianto) e i loro genitori. Ad ognuno è stato richiesto di completare una batteria di test che includeva i questionari di Achenbach (Child Behaviour Checklist-CBCL; Youth Self Report-YSR) e il Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) e di produrre un breve testo libero. Ai genitori è stata richiesto inoltre di completare una intervista anamnestica ed ulteriori due test: il Short Form-36 (SF-36) e il Parenting Stress Index (PSI). Ai fratelli del sopravvissuto è stato chiesto di completare la YSR e di produrre un breve testo libero.

I dati sono stati elaborati con l'utilizzo del software SPSS.

Risultati. Dal 2012 sono stati reclutati 37 soggetti sopravvissuti ad HSCT (62% maschi). L'età media al momento dell'HSCT era 10 anni (range 0,7-11,2 anni). Cinquantaquattro per cento dei sopravvissuti era stato sottoposto a trapianto allogenico non familiare. Sono stati inoltre testati 74 genitori e 38 fratelli. I punteggi dello YSR superano i cut off per competenze totali (22%), competenze sociali (13%) e lamentele somatiche (8%), mentre i punteggi alle CBCL risultano patologici principalmente nelle aree di competenze totali (49%), attività (22%) e sintomi somatici (11%). I sintomi riportati alla CBCL appaiono più

significativi se: il sopravvissuto è femmina, in caso di trapianto allogenico familiare, presenza di tossicità mediche e se il tempo intercorso tra la comunicazione della scelta terapeutica e l'HSCT era più lungo. CBCL e YSR presentano un buon grado di accordo solo relativamente alle scale competenze totali ($K=0.06$, $p= 0.002$), sintomi somatici ($K=0.21$, $p= 0.003$) e problemi di attenzione ($k=0.13$; $p=0.02$).

Rispetto alla PedsQL genitori e survivor non appaiono in accordo per l'area fisica ($K=0.05$; $p=0.31$) ed emotiva ($K=0.09$; $p=0.06$).

Nella SF-36 le madri percepiscono una peggiore QoL nella scala relativa alla "limitazione del ruolo" quando hanno un solo figlio o più di tre figli, se il tempo intercorso tra la comunicazione della scelta terapeutica e l'HSCT è breve e in caso di trapianto allogenico familiare. I padri percepiscono una salute mentale peggiore se hanno un unico figlio o più di due e se sono sposati. I fratelli più vicini al sopravvissuto per ordine di genitura sembrano presentare una peggiore QoL secondo i genitori.

Conclusioni. I soggetti sopravvissuti a HSCT in età pediatrica presentano livelli di stress psicologico in diverse aree (internalizzante, esternalizzante, dell'attenzione e della socializzazione), con una prevalenza di sintomi somatici.

Rispetto alla QoL, i genitori riportano un funzionamento emotivo del sopravvissuto migliore a fronte di un peggiore funzionamento fisico. Il primo fratello sembra percepire una QoL peggiore. Madri e padri percepiscono diversamente il proprio distress, ma il fatto di avere due figli appare rappresentare in modo omogeneo un fattore protettivo.

Saranno necessari ulteriori studi per approfondire la discordanza tra le percezioni e infine migliorare l'outcome e la cura dei pazienti pediatrici sottoposti ad HSCT e delle loro famiglie.

1. INTRODUZIONE

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) rappresenta talora l'unica alternativa in grado di offrire la speranza di una nuova vita ad una malattia con prognosi infausta.

L'evoluzione sul piano medico, tecnologico e farmacologico di questa procedura ha condotto a un numero crescente di trapianti eseguiti ogni anno e ad un aumento della sopravvivenza a lungo termine di pazienti affetti da patologie ematologiche maligne o non maligne (Clarke et al., 2008) pertanto la ricerca scientifica ha progressivamente spostato il suo focus dal tempo di sopravvivenza alla qualità della vita (Jacobsen and Jim, 2011).

Secondo la letteratura, nel 2013 sono stati eseguiti in Europa 4236 trapianti pediatrici (Passweg et al., 2015), che nel 2012 consistevano in circa il 20% di tutti i trapianti (Passweg et al., 2014). Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) comporta elevati rischi per il paziente, sia per comorbidità, che per il tasso di mortalità (attorno al 15%)(Hochberg et al., 2013; Rubnitz, 2012; Paninzon, 2005; Nelson, 2015), e, come nella popolazione adulta, la causa principale di mortalità sembra essere la ricaduta dalla malattia primaria (Schechter et al., 2013).

Un paziente che affronta un trapianto di cellule staminali emopoietiche è sottoposto a un grande stress fisico e psicologico e, a fronte di un crescente successo terapeutico, risulta più a rischio di conseguenze emotive, cognitive, sociali e familiari (Khera et al., 2012; Syrjala et al., 2012; Wingard, 1994).

Solo negli ultimi anni la ricerca ha rivolto la propria attenzione agli aspetti psicologici legati al trapianto nei giovani pazienti, nei loro familiari e nell'equipe curante.

In letteratura pochi studi si sono concentrati sulle conseguenze psicologiche del trapianto sperimentato durante l'età pediatrica. I lavori scientifici hanno confermato una elevata morbilità psichiatrica (Chang et al., 2012) e la presenza di difficoltà sociali ed emozionali (Vannatta et al., 1998). I bambini e ragazzi sottoposti a trapianto sono descritti come emotivamente labili, spesso ritirati dai coetanei, con disturbi d'ansia (Chang et al., 2012) e bassa autostima (McCaffrey, 2006).

Studi di follow-up sui sopravvissuti da patologia oncologica in età infantile evidenziano che, sebbene la maggior parte dei 'survivors' siano psicologicamente sani (88%) (Essig et al., 2014), la diagnosi e la terapia di patologie oncologiche in età pediatrica hanno un impatto psicologico anche molti anni dopo il trattamento (McCaffrey, 2006). Studi di popolazione mostrano frequente incidenza di depressione (Ahomäki et al., 2015), ansia

(Seitz et al., 2010), somatizzazione (Michel et al., 2010), comportamenti estrenalizzanti (Hamidah et al., 2014) e sintomi di stress post-traumatico moderati o gravi (Seitz et al., 2010). Il tasso di incidenza di psicopatologia varia in modo significativo negli studi per l'eterogeneità dei campioni di popolazione analizzati e a seconda delle metodologie diagnostiche utilizzate (Schultz et al., 2007). Lo studio delle implicazioni psicologiche e psicosociali del trapianto di cellule staminali emopoietiche è stato meno approfondito; si ritiene che possa essere maggiormente inficiata la qualità di vita in base al numero e alla severità delle complicanze mediche, ma altri studi dimostrano una QdV paragonabile a quella di soggetti sani confrontata per età e sesso (Sanders et al., 2010).

1.1 BACKGROUND MEDICO: STORIA ED EVOLUZIONE DEL HSCT

Il trapianto di cellule staminali è una tecnica curativa diffusa in tutto il mondo.

Nel 1957 Edward Donnall Thomas e collaboratori segnarono un nuovo approccio per il trattamento del cancro sulla base di radiazioni e chemioterapia, seguite da infusione endovenosa di midollo osseo (BM). Donnall Thomas continuò a sviluppare questo tipo di trattamento, e nel 1990 gli fu assegnato il premio Nobel per il suo lavoro pionieristico nello sviluppo del trapianto di midollo osseo.

Un passaggio ulteriore nell'evoluzione della metodica si è avuta con l'identificazione delle cellule staminali ematopoietiche (CSE) recuperate dal sangue periferico; e ad oggi la maggioranza degli HSCT vengono eseguiti con le cellule staminali del sangue periferico (PBSC).

Il numero di HSCT è aumentato continuamente e attualmente oltre 50.000 HSCT vengono eseguiti ogni anno nel mondo; solo in Italia nell'anno 2014 sono stati effettuati 4929 trapianti di cellule staminali emopoietiche (di cui 3175 autologhi e 1754 allogenei).

Il percorso di cura di un paziente che si sottopone a un trapianto di cellule staminali, che sia autologo o allogenico, è caratterizzato da diversi momenti: chemioterapia ad alte dosi, infusione, aplasia e ripresa midollare. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche consiste nella raccolta ed infusione di cellule staminali midollari, da sangue periferico oppure cordonali; viene utilizzato in campo medico a scopo curativo per la ricostituzione del tessuto midollare osseo danneggiato (a causa o di un processo morboso o dell'azione tossica di farmaci e radiazioni). Ci sono due modalità di trapianto di cellule staminali ematopoietiche: a) autologo, quando il donatore è anche il ricevente (ovvero la procedura viene effettuata unicamente sul malato); b) allogenico, quando il donatore è un familiare

consanguineo oppure un soggetto iscritto al registro di donatori di precursori emopoietici (nazionale o extra-nazionale). Il trapianto autologo o allogenico può essere proposto come terapia di numerose malattie ematologiche (per esempio leucemie, linfomi) e in alcune forme di tumori solidi.

Poche altre terapie hanno inciso così profondamente sulla storia naturale di molte patologie come il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Non vi è dubbio, infatti, che il trapianto abbia da un lato modificato le prospettive di sopravvivenza di pazienti affetti da malattie a possibile esito infausto (quali leucemie acute e croniche, aplasie midollari) e, dall'altro, sostanzialmente migliorato la qualità di vita associata ad alcune patologie. Si può, quindi, definire il TCSE come una vera e propria rivoluzione terapeutica, incominciata diversi anni or sono e progressivamente raffinata nel corso degli anni grazie a tutta una serie di scoperte innovative nel campo dell'oncologia, dell'immunologia, dell'istocompatibilità, dell'infettivologia.

Se il TCSE viene impiegato sempre più e con sempre maggior successo, i meriti devono essere attribuiti anche all'ottimizzazione di strategie di supporto che coinvolgono vari aspetti, fra cui la diagnostica e la terapia di complicanze infettive, la prevenzione e la terapia della GvHD, l'uso appropriato di fattori di crescita emopoietici, e, non ultimo, il sostegno psicologico nelle sue varie implicazioni.

1.2 BACKGROUND PSICOLOGICO

1.2.1 Il trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche evoca nel nome una continuità con la clinica dei trapianti di organo solido, una clinica che ha altra tradizione e altri ambiti di intervento. Ma è importante tenere presente questa sovrapposizione. Sebbene non ci si trovi ad aver a che fare con una situazione nella quale la cura proviene dalla morte, come nel caso di donazione da paziente deceduto, né dall'asportazione di una parte sana da un donatore vivente, permane la componente della ricezione del dono nel contesto del trapianto allogenico. Questo dono passa prima attraverso l'attesa e successivamente attraverso l'accettazione di una parte di un "altro" dentro di sé. Tale dimensione non è coinvolta nel trapianto autologo, ma permane anche in questo caso il problema dell'accettazione, l'attecchimento, di quanto l'individuo dona a se stesso. Se il rigetto, di base, può essere visto clinicamente quindi come un puro fatto immunologico, possono altresì attivarsi su un piano psichico fantasie di inaccettabile "coabitazione", per le quali la reazione

autodistruttiva si caratterizzerebbe per processi che vanno ben oltre il piano fisico, razionale, indagabile (Filippini, 2002; Cohen and Herbert, 1996).

In generale, dunque, si può considerare come la medicina dei trapianti si collochi in un contesto che separa ed unisce, allo stesso tempo, il corpo e la mente: l'organo o il tessuto prelevato o sostituito (organo solido/cellule infuse) è un'entità insieme fisica e psichica ed ha bisogno di un "terreno di attecchimento" non solo corporeo, ma altrettanto mentale (Cattelan et al., 1996).

1.2.1.1 Il trapianto di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica

Seppure ad oggi la letteratura specifica sia ancora scarsa (Packman et al., 2010), è noto a chi assiste bambini e adolescenti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche l'aggravio emotivo e le ripetute situazioni traumatiche che il processo di cura impone al paziente e ai suoi familiari tutti.

L'esperienza clinica insegna che una malattia in età pediatrica è un fattore di rischio per la normale evoluzione della personalità del bambino, data la stretta connessione mente-corpo che rende ogni intervento sul fisico potenzialmente traumatico per l'apparato psichico. La centralità dell'esperienza corporea nella strutturazione e nell'organizzazione della personalità è stata messa in evidenza in studi condotti nell'ambito di discipline mediche, psichiatriche e psicologiche, studi che potremmo riassumere all'interno di quel filone di ricerca che ha origine già in Freud (1899) ed altri autori post-freudiani fino ad arrivare all'Infant Research (Freud, 1922; Gaddini, 1981; Grotstein, 1997; Stern, 1985).

Sappiamo inoltre anche che più fattori implicati dall'esperienza di ospedalizzazione prolungata vanno ad aggravare la dimensione traumatica della malattia: l'interruzione della quotidianità di vita; il dolore fisico, sia questo causato dalla malattia che rende necessario il ricovero o dalle stesse procedure di cura; l'aumento di stimoli fisici ed emotivi in un contesto caratterizzato da limitazioni/costrizioni fisiche non derogabili; l'assenza di comunicazione e condivisione (Di Cagno and Rovetto., 1980).

Inoltre sappiamo dagli studi condotti sui pazienti trapiantati di organo solido che l'esperienza in sé del trapianto assume significati profondi nelle fantasie dei piccoli pazienti e anche dei loro genitori (Cattelan et al, 2002).

Così se il trapianto di cellule staminali emopoietiche costituisce oggi una realistica speranza di vita per molte patologie maligne e non, rappresenta per ciascuna delle motivazioni sopra descritte un percorso non esente da una sofferenza emotiva che arriva

a coinvolgere l'intera famiglia, e le cui dimensioni traumatiche possono ostacolare la ripresa di una vita normale per tutti (Paninzon, 2005).

1.2.2 Aspetti psico-relazionali legati alle fasi del trapianto di cellule emopoietiche

.1.2.2.1 La famiglia e l'equipe curante

Nella letteratura recente sugli aspetti psicologici e relazionali legati alle fasi del trapianto si possono trovare i seguenti riferimenti:

- un elevato livello di ansia nelle settimane che precedono il trapianto che continua ad aumentare fino alla settimana successiva al HSCT5 (Phipps S, 2002)
- la presenza di disturbi dell'umore durante la fase acuta post-trapianto (Packman W., 2010)
- problemi comportamentali, ansia e depressione che colpiscono fino al 40% di questa popolazione nei 6 mesi successivi al trapianto (Packman W., 2010)

Se allarghiamo lo sguardo all'esperienza di malattia che porta alla necessità di un trapianto di cellule staminali emopoietiche questi dati possono forse risultare più comprensibili e meno puntiformi, venendo a collocarsi in un continuum che dalla diagnosi iniziale porta alla conclusione della vicenda di malattia.

Tutto comincia con l'evento di una diagnosi: la situazione che si viene a creare quando una malattia grave viene riconosciuta e nominata implica uno stato di tensione e di malessere che coinvolge tutti coloro che si occupano del bambino. Come descritto da alcuni autori (Di Cagno and Rovetto, 1980; Alby and Ablby, 1971; 1974), e come ben noto ai sanitari, spesso alla comunicazione della diagnosi può non corrispondere affatto una reale comprensione: i familiari, per le interferenze emotive traumatiche che insorgono al momento della comunicazione della diagnosi, spesso mettono in atto meccanismi difensivi rigidi di negazione, arrivando a non comprendere e talvolta anche a non ricordare ciò che viene detto loro. Va sottolineato come i medici a loro volta possano difendersi dall'angoscia che comunicazioni gravose comportano anche per loro stessi, utilizzando un linguaggio particolarmente tecnico che evidentemente favorisce l'incomprensione. In questo scenario le reazioni emotive dei genitori possono tradursi in comportamenti di tipo regressivo, di rivolta, di negazione. De Ajuriaguerra e Marcelli (1984) ha tentato in particolare di riassumere per punti la reazione della famiglia alla malattia secondo tre fasi così definibili: periodo dello shock iniziale; periodo della lotta; periodo di riorganizzazione e di accettazione.

Anni dopo Clerici (2003) riformula lo stesso costrutto proponendo una lettura dell'evoluzione delle relazioni familiari, di fronte alla malattia, articolata in tre fasi: un'iniziale fase di stupore ed incredulità, una successiva fase di transitoria negazione della malattia, infine anche qui un periodo di riorganizzazione ed accettazione.

Perché questo periodo di riorganizzazione ed accettazione si sviluppi, sembra essere necessario il lavoro del lutto. Se per certi versi questo ha a che fare con il lutto per l'integrità fisica del figlio e il pieno funzionamento familiare, per altri ha a che fare un sentimento di lutto che può essere intensamente provato dai genitori anche durante il corso della malattia, a prescindere dal fatto che il bambino si sia realmente avvicinato a una condizione infausta inevitabile (Wiener,1977): è un lutto anticipatorio che avviene perché l'evento è prefigurato e vissuto come "reale" nel pensiero e nei sentimenti dei genitori.

Altri autori (Pozziani et al., 2011) sottolineano come si possano presentare inoltre situazioni nelle quali, nonostante si sia curata con attenzione la comunicazione, i genitori mostrino comunque di vivere in maniera ambivalente, o apertamente conflittuale, il rapporto con l'equipe curante. Ciò può essere dovuto a molteplici fattori, in parte riguardanti la struttura di personalità dei genitori stessi, in parte ai vissuti di impotenza e colpa connessi alla condizione di malattia del figlio. Spesso è nella ambivalenza presente nella relazione con il figlio malato che tali fattori si sviluppano: l'ambivalenza può essere difficilmente pensata, elaborata ed espressa e, pertanto, facilmente spostata nella relazione con i sanitari. Possono conseguire difficoltà di compliance, o movimenti incongrui di idealizzazione e svalorizzazione delle varie figure deputate alla cura. È fondamentale che la risposta dell'equipe curante non sia frammentata né contro-agita: le idealizzazioni e le svalutazioni di cui sono oggetto i membri dell'equipe non devono dividere l'equipe stessa. L'equipe deve invece essere disponibile ad accogliere l'aggressività stemperandola, attraverso il riconoscimento e la valorizzazione degli aspetti positivi della relazione genitori - figlio/a e con rinnovata attenzione alla chiarezza della comunicazione in ogni suo passaggio. In tal senso risultano fondamentali momenti di discussione allargata in equipe multidisciplinare nei quali i contenuti e i vissuti delle relazioni di cura possano essere condivisi ed elaborati dai medici insieme agli psicologi e ai neuropsichiatri infantili.

1.2.2.2 La famiglia e il bambino trapiantato

La letteratura è concorde nel ritenere che lo stress dei genitori aumenti significativamente, che possano manifestarsi segni di psicopatologia, e che questo influenzi direttamente il livello delle cure e la qualità di vita del figlio malato (Manne et al., 2004; Cattelan et al., 1999)..

Diverse ricerche si sono focalizzate sulle condizioni psicologiche della madre (Mosher et al., 2009; Casella et al., 1997):: il 20% delle madri mostra una franca patologia psichiatrica a 18 mesi dal trapianto, mentre il 50% presenta uno o più segni del disturbo post-traumatico da stress. Ai genitori è richiesto di offrire sostegno sia fisico che psicologico ai loro figli per un lungo e difficile periodo, ma anche per loro l'esperienza di malattia prima e del trapianto poi può essere traumatica (Virtue et al., 2014). Non è compito facile quello di stare vicino al figlio in un modo che non lo faccia sentire solo, favorisca la sua comprensione e la compliance alle cure. Inoltre, la coppia genitoriale, è chiamata a prendere decisioni importanti riguardo alle cure (Cattelan et al., 2002; 1999; Casella et al., 1997) insieme all'equipe curante. Alcuni genitori donano loro stessi il midollo, altri, in una condizione emotiva difficile, devono aiutare e sostenere anche il figlio sano che diventa donatore.

Posto che già la diagnosi è vissuta come un'aggressione all'identità, del bambino e della famiglia, il bambino che da quel momento è portatore di malattia può essere percepito come l'aggressore che minaccia i genitori nella loro funzione protettiva, resa inerme dalla gravità della vicenda. Se anche questo passaggio non si palesa ma rimane latente, comunque il bambino si ritroverà investito, spesso sovrainvestito, dei sentimenti di accudimento e riparazione di tutta la famiglia.

Questo doppio ruolo di aggressore e di vittima, innescatosi con la diagnosi, tenderà a caratterizzare tutto il percorso del trapianto e potrà mantenersi anche in seguito. In questo senso è fondamentale che i curanti sappiano coinvolgere i genitori e presentare i genitori stessi al bambino come "filtro" che media e modula le richieste della cura, quasi a renderli uno "scudo protettivo" in modo che il bambino non sia sovraccaricato da stimoli che non possono essere metabolizzati dalla sua mente e che risultano perciò traumatici" (Cattelan et al., 1996). Così facendo il bambino e i genitori potranno investire e preservare una relazione nutriente nonostante le circostanze fortemente avverse. La famiglia per il bambino funge da primo luogo mentale in cui vengono contenuti, ed inizialmente elaborati,

le ansie, i fallimenti, i timori inerenti la propria integrità fisica e dove possono essere condivise le paure legate all'idea della morte (Gorla et al.,1991), di qui l'importanza del riconoscimento della funzione genitoriale da parte dei curanti per tutto l'arco della cura.

Questa funzione di contenimento si esplica non solo attraverso la capacità del nucleo familiare di accompagnare empaticamente il figlio attraverso questa esperienza, accogliendo le sue angosce, le sue paure e condividendo con lui i momenti critici, ma anche nella capacità di esprimere adeguate funzioni genitoriali modulando l'accoglimento e il sostegno con gli stimoli e l'incoraggiamento, a seconda dei bisogni che il momento evoca.

E' importante che siano rivestite e presenti entrambe le funzioni genitoriali, materna e paterna, non necessariamente interpretate dalla figura femminile e da quella maschile in una divisione rigida e classica dei ruoli, anzi la loro elasticità ed intercambiabilità sembra preservare maggiormente sia i genitori che il bambino in questi eventi traumatici (Casella & Pozziani, 2016).

L'accento è da porre sulla garanzia di risposte volte a sostenere i bisogni del bambino: nel momento in cui il bambino si sentirà più fragile ed esposto, potrà scegliere la figura che gli garantirà maternage e contenimento, nel momento in cui avrà bisogno di attivarsi per provare la propria autonomia ed iniziativa potrà scegliere chi lo sosterrà in questo senso.

In questo modo, quando necessario, il bambino potrà lasciarsi andare a una condizione di regressione e ritiro, nella quale lasciarsi accudire anche fisicamente senza opporre troppa resistenza, migliorando il proprio adattamento. Si tratta di uno stato di relativa sicurezza in cui il bambino e l'adolescente non sono costretti ad esercitare da soli un controllo eccessivo sulla realtà esterna, cosa che rischierebbe di assorbire tutte le energie, altrimenti impiegabili per far fronte all'esperienza traumatica. Sarà poi cura dell'ambiente saper favorire, al momento opportuno, il ritorno all'indipendenza. (Winnicott, 1968; 1974).

1.2.3 Psicopatologia e trapianto di midollo

La letteratura scientifica riconosce nei soggetti sopravvissuti a HSCT un più alto rischio di sviluppare disturbi dell'umore e disturbi d'ansia, rispetto alla popolazione generale (Packman et al., 2010; Felder-Puig et al., 2006) e rispetto a popolazioni di soggetti con patologie croniche.

Si stima che più di un terzo dei bambini sopravvissuti a patologia oncologica presentino una o più sequele da un punto di vista fisico, neurocognitivo, o psicologico, con maggiore

prevalenza fra queste di ricadute psicologiche nel lungo termine (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board; 2003). Malgrado le ricerche abbiano dimostrato buone capacità di resilienza nei soggetti sopravvissuti alla patologia oncologica, dal 10 al 30% dei bambini “survivors” manifesta difficoltà di adattamento successive ai trattamenti. In letteratura è descritta una maggiore incidenza di disturbi dell’umore, ansia sociale, disturbo post traumatico da stress, bassi livelli di autostima e bassa qualità di vita (Stam et al., 2006; Bessel, 2001, Kazak et al., 2001). Sono stati identificati fra i principali fattori di rischio associati: la patologia oncologica, la maggiore età al momento della diagnosi, gli effetti collaterali delle terapie (Levi, 2006; McDougall and Tsonis, 2009). Uno studio finlandese recente (Ahomäki et al., 2015) ha rilevato in una coorte di quasi 14.000 soggetti sopravvissuti al cancro, confrontati con una popolazione di fratelli sani (n=43.392), una maggiore incidenza di disturbi psichiatrici, in particolar modo nella popolazione femminile (disturbi dell’umore, disturbi d’ansia, disturbi psicotici, disturbi di somatizzazione, disturbi del comportamento alimentare, disturbi di personalità); nello stesso studio vengono descritti come principali fattori di rischio la radioterapia a livello del SNC, il genere femminile e la minore età alla diagnosi.

Riteniamo che la comprensione dei rischi psicopatologici di base sia per molti versi assimilabile a quella dei pazienti che hanno ricevuto trapianto di organo solido (Cattelan et al., 2002; Vrijmoet-Wiersma et al., 2009; 2010).

Per parlare di psicopatologia ci baseremo su quanto la letteratura e la clinica ci insegnano, cercando di delineare anche una distinzione di base tra quanto si può presentare nell’infanzia e nell’adolescenza.

1.2.3.1 Il bambino, dalla prima infanzia alle soglie della pubertà

I bambini non giungono tutti al trapianto nelle stesse condizioni fisiche né psichiche. Infatti, lo stato fisico, la durata del periodo di attesa, la malattia più o meno invalidante le rendono molto diverse.

Inoltre, nella primissima infanzia, tra la nascita e i tre anni, il vissuto è prevalentemente filtrato da ciò che pensano e sentono i genitori, da ciò che inconsapevolmente temono ed attribuiscono al bambino. In generale, la malattia non viene percepita come tale prima dei tre anni: “per il bambino non c’è differenza tra le sofferenze causate dalla malattia in sé e le sofferenze che gli sono inflitte dal mondo esterno per curare la malattia” (Freud A., 1930). Il bambino vive ogni episodio per conto suo, separatamente dagli altri; è sensibile

quindi alle eventuali separazioni dalle figure di accudimento, alle ospedalizzazioni, al dolore fisico, alle varie "aggressioni" che comporta ogni procedura medica adottata su di lui. La psiche, in questa primordiale fase evolutiva, è imperniata sulla relazione madre-bambino: la madre fa da filtro, con la sua funzione paraeccitatoria, al vissuto di malattia del bambino. Di conseguenza, più che in altre epoche della vita, il bambino che durante il primo anno di vita ha attraversato un periodo critico per la sopravvivenza, caratterizzato da intensa e persistente fissazione e passività nei confronti della madre, può rimanere ancorato ad un fantasma inconscio materno e faticare, o addirittura non riuscire, a strutturarsi come soggetto (Raimbault, 1978).

Dai 3-4 anni di vita, la malattia porta ad una regressione a fasi già superate del suo sviluppo: il bambino chiede più spesso di essere tenuto in braccio, non vuole stare da solo, in alcuni casi può perdere il controllo sfinterico, le varie tappe motorie raggiunte, la capacità di alimentarsi autonomamente o l'interesse per certi oggetti, configurandosi un quadro di ritardo psicomotorio, nella maggior parte dei casi transitorio.

In età scolare, la malattia può far emergere paure simili a quelle mostrate dai bambini più piccoli: paura della separazione e dell'abbandono, timore degli estranei. Inoltre, i bambini cominciano a porsi il problema della morte. Le reazioni sono diverse: dall'ansia acuta, con iniziale negazione della situazione, a disturbi psicosomatici, incubi, regressione oppure si può osservare un comportamento d'accettazione (Di Cagno and Rovetto, 1980).

Alcuni bambini possono poi presentare una strana assenza di ansia e tensione, appaiono calmi, razionali, padroni delle loro emozioni: stanno attuando una massiccia negazione difensiva che generalmente nel periodo post-acuto crolla, lasciando il posto, a seconda del terreno che le aveva generate, a una depressione più o meno franca, a reazioni di congelamento emotivo o alla possibilità di una rinnovata vitalità.

1.2.3.2 Il preadolescente e l'adolescente

I ragazzi di questa età ed in questa situazione clinica appaiono molto esposti al rischio di risposte abnormi alla malattia ed allo sviluppo di elementi di tipo psicopatologico. Il compito evolutivo dell'adolescente prevede il confronto con problematiche già di per sé ad alto rischio psicopatologico (Marcelli, 1999): la costruzione di una stabile identità, il compimento del processo di separazione-individuazione, l'identificazione con figure adulte di riferimento, l'autoaffermazione, la maturità sessuale. A questa età il trapianto si inserisce nella dinamica della trasformazione dell'identità corporea e dell'immagine di sé.

La preoccupazione per la minaccia all'integrità corporea può portare l'adolescente ad esprimere pulsioni aggressive verso i genitori ed i medici, in quanto ritenuti responsabili dello stato di malattia. L'adolescente può mettere in atto le sue proteste con delle condotte di fuga, interrompendo le cure (Hsu, 2005; Nevins, 2002) o i controlli medici, con conseguenze che a volte possono essere anche pericolose per la salute; è la "clinica della non osservanza" (Marcelli, 1999), molto frequente. Essa rappresenta il tentativo di sfuggire alla realtà della malattia, un desiderio di fuga che spesso dà inizio al movimento dell'adolescenza, ma che in caso di persistenza diventa una negazione della realtà. L'impossibilità di elaborare l'angoscia legata alla malattia può portare alla comparsa di nuovi sintomi somatici, veri e propri attacchi al corpo malato, ritenuto responsabile di ogni sofferenza. Può comparire allora quella che viene definita la "clinica della rottura" (Marcelli, 1999), caratterizzata dal ripetersi di condotte di rottura in ogni ambito della propria vita: non solo rifiuto del trattamento medico, ma anche fughe, risse, interruzione scolastica, elevata conflittualità intrafamiliare, tentativi di suicidio. Ciò si osserva con maggior frequenza se l'ambiente familiare non è stato in grado di svolgere un'adeguata funzione di contenimento riguardo alle angosce relative alla malattia, in particolare nelle pregresse fasi evolutive.

1.2.4 La qualità di vita e il trapianto di midollo

La Qualità della Vita correlata alla salute (Health- Related Quality of Life; HRQL) è un costrutto multidimensionale e dinamico comprendente i domini di funzionamento fisico, psicologico e sociale (CDC, 2012), utile quale misura di outcome rispetto a un intervento sia in età pediatrica (Varni et al., 2007) che in età adulta (Reulen et al., 2006). La qualità di vita (QdV; QoL, HRQL) dei bambini ed adolescenti sottoposti ad HSCT è molto compromessa nelle fasi precedenti e durante tutto il trattamento intensivo. I pazienti che sopravvivono all'HSCT sperimentano inoltre una serie di sequele psicosociali maladattative che possono persistere anche per molti anni dopo la conclusione del trattamento (Smith et al., 2010).

La letteratura relativa alla HRQL in pazienti sopravvissuti ad HSCT risulta tuttavia piuttosto eterogenea. Alcuni studi trasversali hanno evidenziato nei soggetti sopravvissuti a patologia oncologica livelli di HRQL inferiori alla norma (Rueegg et al, 2013; Smith Wilder et al., 2013), mentre altri riportano livelli di HRQL equiparabili o superiori a soggetti sani (Zeltzer et al., 2008; Sanders et al. 2010). Tali dati contrastanti potrebbero essere

giustificati da una discrepanza tra quanto riportato dai caregiver e quanto riportato dal soggetto sopravvissuto (Chang et al, 2005; Felder-Puig et al., 2006).

Nei pochi studi disponibili in letteratura di confronto (Armstrong et al., 2012), emerge come i genitori tendano a riferire profili di funzionamento ridotti in quasi tutti i domini per i figli sopravvissuti, in particolar modo emerge la preoccupazione dei genitori rispetto agli ambiti fisico, psicosociale e scolastico. Tuttavia nel corso dell'anno successivo all'HSCT, i punteggi di HRQL si normalizzano ed in particolare mentre va riducendosi la preoccupazione del genitore, aumenta quella del sopravvissuto (Armstrong et al., 2012).

Fattori come elevato livello di ansia, ridotte comunicazioni, un funzionamento emozionale compromesso ed elevato stress dei caregivers durante il trapianto sono correlati con la bassa qualità di vita dei giovani pazienti ad 1-2 anni di distanza (Barrera et al., 2009).

In modo analogo, anche i fratelli risultano, secondo la letteratura, presentare un maggiore rischio di sviluppo di problemi psicologici e sociali che possono incidere nella qualità di vita (Alderfer et al., 2010).

1.2.5 I fratelli

Da tempo la letteratura scientifica che si occupa di malattia in età pediatrica ha iniziato a prendere in considerazione la condizione dei fratelli. Fra i vari autori è possibile citare Taylor (1980) che, provocatoriamente, intitola un suo lavoro "I fratelli e le sorelle necessitano anche loro di un piano terapeutico". Infine altri autori, tra questi Di Cagno e Rovetto (1980) e Judd (1994), si soffermano in particolare su quanto accade a chi, ancora in età evolutiva, si confronta con un fratello o una sorella con malattia cronica o mortale. Questi vari contributi presi a titolo di esempio concordano nella necessità di trovare risorse e tempo per rivolgere attenzioni e cura anche alle risonanze emotive provocate nei fratelli e nelle sorelle dei bambini malati. Purtroppo non è infrequente che i fratelli, per le necessità delle cure, si ritrovino soli a fronteggiare sensi di colpa o sentimenti di gelosia per l'esclusione, percepita come tale, da parte dei genitori, a loro volta impegnati maggiormente con il figlio malato (Serrano-Ikkos et al., 1997).

Sappiamo ormai bene dalla pratica clinica quotidiana quanto i fratelli e le sorelle siano coinvolti nell'esperienza della malattia e del trapianto, non solo perché cambia la loro quotidianità, ma per il significato profondo che l'assenza dei genitori e l'assenza del fratello, e la sua malattia, possono assumere nella costruzione della loro personalità.

E' stato osservato che i fratelli di pazienti con patologia oncologica presentano frequentemente un'alterazione del funzionamento psicosociale e scolastico. I fratelli soffrono per le mancate informazioni condivise sulla patologia oncologica, e provano un'ampia gamma di emozioni riferibili al timore dell'abbandono, alla rabbia, al risentimento, alla tristezza, al senso di colpa (Packman et al., 2010). L'attenzione posta ai fratelli, spesso, risulta limitata e questo non sostiene le difficoltà che tali bambini o adolescenti possono incontrare (Wiener et al., 2008).

La letteratura evidenzia elevati livelli di distress emotivo e problemi tra i fratelli di sopravvissuti a HSCT (Tillery et al, 2014; Eiser et al., 2001) , riconosciuti essere a rischio di sviluppare problemi emotivi, sociali e comportamentali dal momento della diagnosi (Alderfer et al., 2010; Houtzager et al., 2005).

Inoltre, in una larga percentuale di HSCT ci si affida al midollo del fratello che può rappresentare il migliore candidato alla donazione di cellule staminali ematopoietiche (MacLeod et al., 2003). Gli studi di letteratura indicano una maggiore incidenza di disagio psicologico nei fratelli donatori, rispetto ai fratelli non donatori (Wiener et al., 2007). Nel caso di fratelli donatori è stato rilevato il rischio di sviluppare disturbi psico-emotivi come disturbo post traumatico da stress, ansia e bassa autostima (Wiener et al., 2008; 2007).

In un lavoro del 2012, Tremolada e colleghe, in una attenta review della letteratura scientifica sui trapianti di cellule emopoietiche, rilevano come ci sia accordo sui rischi psicologici ai quali vanno incontro i fratelli di bambini con malattia cronica. Sebbene alcune differenze sembrerebbero in effetti esserci laddove il fratello sia anche il donatore, viene sottolineato come la letteratura, prendendo in considerazione un arco di tempo di vent'anni, presenti ancora dei limiti e necessiti di essere ampliata.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è indagare la qualità di vita dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in ex pazienti (survivors) e nelle loro famiglie, nonché valutare l'incidenza di psicopatologia del paziente e dei suoi fratelli a distanza dal trapianto.

Più dettagliatamente lo scopo del presente studio può essere così presentato:

- Valutare la presenza di psicopatologia nei survivors sottoposti a HCST ed evidenziare eventuali differenze per quel che riguarda i pre-adolescenti e adolescenti con un gruppo di controllo di coetanei sani

- Valutare la presenza di psicopatologia nei fratelli degli ex-pazienti sottoposti a HCST
- Valutare la qualità di vita (HRQL) percepita dai sopravvissuti a HSCT, dai loro genitori e fratelli,
- Valutare il livello di concordanza fra i report dei survivors e dei loro genitori rispetto alla qualità di vita e ai sintomi psicopatologici
- Valutare lo stato di stress, la qualità di vita dei genitori
- Individuare fattori di rischio e protettivi correlati alle manifestazioni di disagio psichico.

3. MATERIALI E METODI

3.1 IL CAMPIONE

Lo studio si è focalizzato su soggetti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da almeno 5 anni (cosiddetti “survivors”) e relative famiglie (genitori e fratelli).

I criteri di inclusione sono stati:

- ex-paziente di età ≤ 18 anni
- essere stati sottoposti a trapianto HSCT da almeno 5 anni
- essere in grado di leggere, parlare e capire la lingua italiana
- assenza di disabilità intellettiva
- condizione stabile di salute

Il reclutamento dei soggetti è avvenuto attraverso un primo contatto telefonico per illustrare gli obiettivi e le finalità dello studio; trattandosi di soggetti minorenni, si è parlato con uno dei due genitori. Ai soggetti interessati sono stati poi spediti via posta una breve descrizione dello studio e il modulo per il consenso informato. I colloqui con pazienti e genitori sono avvenuti prevalentemente in corso di altri controlli medici secondo protocollo di follow-up post trapianto. Nel corso di tale colloquio è stata compilata una scheda di raccolta dati anamnestico-clinica redatta ad hoc, sono stati discussi le impressioni o dubbi rispetto al materiale testale compilato a domicilio, nonché si è colta l'occasione per ringraziare direttamente i pazienti per la partecipazione allo studio. Il consenso informato

scritto è stato ottenuto da tutti i genitori di adolescenti; tutti gli adolescenti hanno dato il loro consenso verbale.

3.2 IL PROTOCOLLO

Per raggiungere gli obiettivi dello studio sono stati utilizzati strumenti psicodiagnostici di tipo quantitativo e qualitativo, standardizzati e non standardizzati.

Riguardo i metodi quantitativi, si è previsto di utilizzare: una scheda di rilevazione dati redatta ad hoc per la raccolta di dati anagrafici e socio-sanitari; i questionari standardizzati di Achenbach (CBCL e YSR), i questionari standardizzati PedsQL, SF-36, PSI-SF. I metodi qualitativi scelti sono stati: la redazione di un breve scritto sull'esperienza vissuta e l'intervista semi-strutturata per la raccolta di ulteriori dati anamnestico-clinici.

Il materiale testale è stato proposto a ex-pazienti, genitori e fratelli.

Al survivor è stato somministrato: PedsQL, YSR e il testo scritto. Il testo scritto è stato richiesto solo ai soggetti con età ≥ 11 anni. Questo criterio è stato scelto per due motivi principali: il primo è quello che il soggetto fosse in possesso di una basilare scolarizzazione per poter elaborare il breve scritto sulla propria esperienza di malattia e di cura, il secondo riguarda un aspetto di coerenza con la somministrazione del questionario Achenbach nella forma YSR, che è somministrabile dagli 11 anni. Si è scelto, quindi, di tenere quest'ultimo criterio di età anche per la redazione del testo scritto, al fine di potere poi valutare possibili correlazioni fra i materiali raccolti.

Ai genitori sono stati somministrati: SF-36, PSI, testo scritto, una copia per la madre e una per il padre; CBCL e PedsQL da compilare insieme (una copia su ogni figlio); scheda rilevazione dati anagrafici e socio-sanitari da compilare insieme; intervista semi-strutturata condotta dallo sperimentatore alla presenza di uno o entrambi i genitori.

Ai fratelli è stato richiesto di compilare il questionario YSR e il testo scritto, per soggetti di età ≥ 11 anni.

Tab. 1: Materiale testale somministrato

Materiale testale	Ex-paziente	Genitori	Fratelli
Questionario anagrafico-sociosanitario		x	
Intervista semi-strutturata dati anamnestici		x	
Peds QL	x	x	
SF-36		x	
Achenbach	x	x	x
PSI		x	
Breve scritto	x	x	x

E' stato organizzato un archivio per il materiale testale da somministrare e per il materiale raccolto da pazienti e familiari. Sono intercorse riunioni d'equipe quindicinali interne al Servizio di Psichiatria Infantile e Psicologia Clinica e riunioni fra l'equipe del Servizio di Psichiatria Infantile e Psicologia Clinica e l'equipe della Sezione Trapianto di Midollo della Clinica Oncoematologica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova per la condivisione del progetto con il gruppo di psicologhe afferenti alla Clinica Oncoematologica.

3.3 MATERIALE TESTALE SOMMINISTRATO A PAZIENTI E FAMIGLIE

3.3.1 Strumenti non standardizzati

3.3.1.1 Intervista semistrutturata per la raccolta dati anamnestico-clinici e scheda rilevazione dati, per la raccolta sistematica dei dati anamnestici salienti sui versanti demografico, medico e psicologico. In particolare sono state considerate le seguenti variabili: variabili anagrafiche e sociali: età, sesso e scolarizzazione del bambino-adolescente; composizione del nucleo familiare e livello socioeconomico; eventuale contesto migratorio; distanza tra il luogo di residenza e il centro di cura; variabili mediche:

patologia di base, durata dell'isolamento in sezione trapianti, complicanze; variabili psicologiche: richiesta spontanea di aiuto psicologico; presenza di percorso pregresso. Mediante l'intervista sono stati inoltre indagati una serie di aspetti medici anamnestici, quali: perinatalità, presenza di problemi di alimentazione o sonno in anamnesi, sviluppo psicomotorio e del linguaggio, controllo sfinterico, regolarità mestruale e delle funzioni corporee, difficoltà scolastiche specifiche. Tale indagine si rendeva necessaria al fine di escludere situazioni patologiche pregresse che potessero giustificare il quadro clinico psicopatologico, impedendo una corretta interpretazione del dato rilevato. Le aree esplorate sono state quindi raggruppate in una macrocategoria ("problematiche psicofisiche"), messa in relazione ai risultati ottenuti dal materiale testale.

3.3.1.2 Composizione di un breve scritto, ad opera dei soggetti e dei loro familiari, che descriva la propria esperienza rispetto al trapianto di cellule staminali emopoietiche. E' stato proposto un tema libero dal titolo: 'Ti chiediamo di descrivere, in maniera libera, l'esperienza rispetto alla malattia che hai affrontato' agli ex-pazienti- 'Le chiediamo di descrivere, in maniera libera, la sua esperienza rispetto alla malattia che avete affrontato' ai genitori - 'Ti chiediamo di descrivere, in maniera libera, l'esperienza che tu e la tua famiglia avete affrontato rispetto alla malattia di tuo/a fratello/sorella' ai fratelli.

La decodifica di tale breve scritto è stata possibile grazie al Software per elaborazione qualitativa dei testi T-LAB : un software costituito da un insieme di strumenti linguistici e statistici per l'analisi di contenuto e il text meaning.

3.3.2 Strumenti standardizzati

- Questionario CBCL di Achenbach [range 1,6-18 anni].
- Questionario YSR di Achenbach [range 11-18 anni].
- Questionario Pediatric Quality of Life Inventory [Peds QL, range 2-18 anni].
- Questionario sullo Stato di Salute [SF-36, range 16+ anni].
- Questionario Parenting Stress Index [PSI].

3.3.2.1 Questionario Achenbach : CBCL

Sono stati analizzati per questo studio i risultati del questionario di Achenbach (Sistema ASEBA di Achenbach, 2001) nella versione compilata dai genitori per i figli nel range d'età

1.5-18 anni (Child Behavior CheckList: CBCL) e in quella compilata dai ragazzi (pazienti e fratelli) nel range d'età 11-18 anni (Youth Self Report: YSR).

Il sistema di valutazione multiassiale su base empirica –Achenbach System of Empirically Based Assessment, ASEBA – è stato elaborato da Thomas Achenbach e collaboratori nell'ambito della creazione di un paradigma pensato per ottenere informazioni sull'adattamento, sulle competenze, sui problemi comportamentali ed emotivi del bambino e dell'adolescente, individuabili in situazioni diverse e derivate da fonti multiple (Achenbach and McConaughy,1997). L'approccio di tipo multiassiale ha permesso di costruire degli strumenti valutativi sotto forma di questionari autodescrittivi compilati dall'adolescente – self report - e questionari di valutazione - report form- per raccogliere informazioni sull'adolescente fornite da persone familiari e a lui vicine (genitori, insegnanti, educatori, ecc). Proprio la possibilità di rilevare problemi e competenze a partire da diversi informatori è la caratteristica fondamentale di questo sistema, il quale fornisce un quadro comprensivo e soprattutto misurabile dei soggetti esaminati. La procedura di assessment consiste nell'inquadrare tali problemi in insiemi sindromici e di costruire un profilo psicologico e/o psicopatologico del soggetto valutato. Il profilo diagnostico si ottiene confrontando i punteggi ottenuti in risposta agli item del questionario somministrato con i punteggi normativi derivati da campioni di riferimento della stessa età.

Questo questionario è uno strumento abbastanza agevole ed adatto ad individui di tutti i livelli socio-culturali. La versione italiana è stata tradotta e validata da Frigerio et al nel 2006 e Ianova et al nel 2007. Il questionario comprende due aree di indagine: una per le competenze (attività, relazioni sociali, abilità scolastiche), l'altra per le problematiche emozionali e comportamentali, che possono essere classificate come "normali", "borderline" o "cliniche" sulla base di specifiche scale sindromiche o orientate secondo DSM-IV. Il questionario consente di definire e misurare un fattore "generale" relativo ai disturbi "internalizzanti" ed "esternalizzanti": le due principali classi in cui vengono usualmente suddivisi i problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva. I disturbi dell'area internalizzante comprendono manifestazioni quali l'ansia, l'inibizione e la depressione, ovvero problematiche che colpiscono primariamente il mondo psicologico interiore del bambino. Al contrario, i disturbi dell'area esternalizzante sono costituiti da un insieme di problemi comportamentali caratterizzati da oppositività, iperattività ed aggressività, che si manifestano prevalentemente con azioni rivolte verso l'ambiente esterno.

Il questionario di Achenbach, una delle più comuni rating-scales per l'età evolutiva, molto usato in studi epidemiologici come strumento di screening, viene considerato uno strumento valido e sensibile, che rileva problematiche internalizzanti ed esternalizzanti, evidenziando una stretta correlazione fra punteggi elevati al questionario e diagnosi cliniche per patologie psichiatriche (Holmbeck, 2008). Il questionario è strutturato in due parti: la prima raccoglie informazioni su varie aree del funzionamento personale e sociale, tramite domande sulla partecipazione a sport, gruppi, associazioni, sulle amicizie, sull'impegno in piccoli lavori domestici, sulle relazioni con altre figure familiari e sul rendimento scolastico. Sono inoltre contenute domande aperte su eventuali malattie, disabilità o handicap del soggetto valutato, su eventuali preoccupazioni per qualche aspetto nella crescita del figlio e sugli aspetti che il genitore considera come migliori nel soggetto. La seconda parte contiene invece 113 item che si presentano sotto forma di affermazioni relative a comportamenti in vari ambiti e a problemi emozionali.

A ciascun quesito può essere assegnata una risposta fra 3 scelte, attribuendo un punteggio (scala di Likert a 3 punti) da 0 a 3: 0= non vero, 1=in parte o qualche volta vero, 2=molto vero o spesso vero: il genitore risponde a ciascun item attribuendo un punteggio di frequenza relativo al comportamento evidenziato. Un sistema informatizzato di calcolo elabora i dati che vengono inseriti al computer sommando i punteggi dei singoli items relativamente alle sottoscale di appartenenza ed ottenendo il punteggio finale espresso come Tscore (borderline fra 65 e 70, clinico >70) o come valore percentile (borderline fra 93 e 98%ile, >98%ile clinico). Dai punteggi, confrontati con i valori normativi, si ricavano due punteggi totali, uno per le competenze (attività, socialità, rendimento scolastico) e uno per i problemi emotivo - comportamentali e dunque due profili separati: profilo di competenze e profilo psicologico e/o psicopatologico.

Per il questionario CBCL gli indici di attendibilità sono eccellenti (range= .85-.88) (De Groot et al., 1994).

3.3.2.2 Questionario Achenbach: YSR

Lo Youth Self Report (YSR/11-18 - Achenbach & Rescorla, 2001) è pensato invece come una versione adattata della CBCL, al fine di disporre di uno strumento autodescrittivo per ottenere informazioni dirette dai soggetti nella fascia d'età di 11-18 anni, su competenze e problemi comportamentali ed emotivi. Rispondendo a 113 item, che si presentano sotto forma di affermazioni relative a comportamenti in vari ambiti e a problemi emozionali, gli

adolescenti forniscono un resoconto su di sé, sul loro funzionamento adattivo e sulle loro caratteristiche emotivo - comportamentali. Le alternative di risposta sono 0= non vero, 1= in parte o qualche volta vero, 2= molto vero o spesso vero; anche nello YSR si ottengono gli stessi punteggi e profili della CBCL. CBCL e YSR identificano otto scale sindromiche: Ritiro, Lamentele Somatiche, Ansia/Depressione, Problemi Sociali, Problemi del Pensiero, Problemi di Attenzione, Comportamento Antisociale, Comportamento Aggressivo. Le sindromi sono ulteriormente combinate in problemi totali, disturbi internalizzanti ed esternalizzanti. Nella revisione del 2001, nell'intento di migliorare la valutazione diagnostica, la tassonomia e la comprensione della psicopatologia in età evolutiva, Achenbach e collaboratori hanno incluso l'uso di scale orientate alle categorie e ai criteri diagnostici del DSM-IV, allo scopo di integrare la misurazione che può essere rilevata dalle Scale Sindromiche. Le Scale DSM-IV Oriented sono state costruite a partire da raggruppamenti di item che sono stati giudicati informativi su alcune categorie diagnostiche del DSM-IV; le scale sono: Problemi Affettivi, Problemi d'Ansia, Problemi Somatici, Problemi di Attenzione, Problemi Oppositivo-Provocatorii, Problemi della Condotta. Sono state introdotte inoltre tre nuove scale che si riferiscono ad elementi associati a problemi ossessivo-compulsivi, problemi di stress post-traumatico e qualità positive. La scala YSR è una checklist caratterizzata da buona affidabilità e validità in diversi contesti culturali e linguistici (Ebesutani et al., 2011).

I punteggi standardizzati e cut off permettono di confrontare popolazioni cliniche e non cliniche con valori buoni di attendibilità e validità. Per il questionario YSR gli indici di attendibilità variano da buoni ad eccellenti (range= .66-.87) (Leung et al., 2006).

I punteggi vengono calcolati attraverso un programma dedicato (ASEBA Windows software).

3.3.2.3 Questionario Pediatric Quality of Life Inventory 4.0: PedsQL 4.0

Il PedsQL 4.0 è uno strumento di valutazione che misura la HRQL in bambini e adolescenti sani o affetti da condizioni mediche croniche o acute.

Il questionario include una parte per i genitori (2-18 anni) ed una parte per il bambino (5-18 anni) ed è composto da 23 items che valutano i nuclei principali della salute (così come delineati dalla World Health Organization): funzionamento fisico, emozionale, sociale e scolastico.

La PedsQL è considerata uno strumento completo e versatile, sia in ambito clinico che di ricerca, in quanto valuta gli aspetti generali integrandoli con quelli specifici delle varie patologie attraverso moduli appositi. Si tratta di un questionario strutturato autosomministrato, con una versione self-report ed una versione proxy-report per i genitori, entrambe suddivise per fasce di età (5-7, 8-12, 13-18 anni). Le istruzioni dello strumento chiedono di definire l'entità del problema descritto in ogni singolo item nel mese precedente alla somministrazione. Gli item prevedono una risposta secondo una scala di Likert a 5 punti che va da 0 (*mai*) a 4 (*quasi sempre*).

La versione dei bambini fra 5-7 anni prevede una scelta tra 3 punti (0=nessun problema, 1=qualche volta un problema; 2= un grande problema) e ogni risposta ha associata una scala di facce da felice a triste.

I punteggi grezzi sono poi convertiti in una scala che va da 0 a 100 (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0), nella quale ad un punteggio più alto corrisponde quindi una migliore HRQL. Il punteggio totale per una determinata scala è calcolato facendo la somma dei punteggi parziali diviso il numero delle risposte (tenendo conto dei dati mancanti). Se più del 50% delle risposte è stata omessa, non è possibile calcolare il punteggio finale. Sono, inoltre, calcolabili due punteggi generali: la Salute Fisica e la Salute Psicosociale. Il punteggio della Salute Fisica è lo stesso della Scala del Funzionamento Fisico. Il punteggio relativo alla Salute Psicosociale viene ottenuto dalla somma dei punteggi nelle scale emozionali, sociale, e scolastica, diviso il numero degli items risposti di queste tre scale (15 items). Il questionario PedsQL 4.0 Generic Core Scales è stato validato in Italia da Trapanotto et al. (2009) su una popolazione di pazienti con patologie reumatologiche.

La PedsQL presenta una buona consistenza interna per i punteggi globali e per le rispettive sottoscale (Varni et al., 2002).

3.3.2.4 Questionario sullo Stato di Salute: SF-36

Il questionario SF-36 (Reulen et al., 2006) è uno strumento di valutazione che misura la qualità della vita in età adulta, sviluppato a partire dagli anni 80 negli Stati Uniti d'America. Si tratta di uno strumento che richiede brevi tempi di somministrazione (non più di 10 minuti) ed è caratterizzato da una buona validità e riproducibilità.

L'SF36 è un questionario generico sulla qualità di vita: non è specifico per patologia, età o terapia e valuta la percezione soggettiva dell'individuo relativamente a concetti di salute legati a livelli di attività e benessere. L'SF-36 è un questionario multi-dimensionale,

articolato attraverso 36 items che descrivono 8 dimensioni: AF (funzionamento fisico), RF (limitazioni di ruolo dovuti a problemi di salute fisica), DF (Dolore fisico), SG (Salute in generale), VT (Vitalità); AS (Attività sociali), RE (Ruolo e stato emotivo), SM (Salute mentale). I valori verso l'alto di queste scale sono indicatori di benessere, sono ovviamente di significato contrario i bassi punteggi.

Il questionario SF-36 può essere auto- od etero somministrato. Tutte le domande tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

I punteggi di ogni scala vanno da 0-100, nel quale uno score di 100 indica il livello più alto di salute.

Inoltre, da queste dimensioni possono essere derivate altre due scale mediante analisi fattoriale: Mental Component Summary scale (MCS) and a Physical Component Summary (PCS).

In Italia il questionario è stato tradotto ed adattato nella metà degli anni 90 nell'ambito del progetto IQOLA (Alonso t al., 2004). Lo sviluppo del questionario italiano si è articolato in differenti tappe durante le quali il questionario è stato somministrato a più di 10.000 soggetti. E' disponibile una banca dati di riferimento con dati normativi su un campione di 2031 soggetti rappresentativi della popolazione italiana datata 1995.

3.3.2.5 Questionario Parenting Stress Index: PSI-SF

Lo PSI (Parenting Stress Index di R. R. Abidin, 1995) è un questionario auto-somministrato rivolto ai genitori che si propone di identificare quelle relazioni genitore-bambino sottoposte a situazioni di forte stress e a rischio di essere quindi caratterizzate dallo sviluppo di comportamenti parentali disfunzionali e/o di problemi comportamentali ed emotivi da parte dei figli. Tale strumento si basa sull'assunto secondo il quale livelli eccessivi di stress all'interno del sistema parentale risultano critici in relazione allo sviluppo emozionale/comportamentale del bambino nonché allo sviluppo di relazione positiva con i genitori.

Tale strumento è stato standardizzato con genitori di bambini di età da 1 a 12 anni. Esso è costituito da 120 items e richiede approssimativamente 20 minuti. Nello studio è stata utilizzata la forma breve composta da 36 items, somministrabile in circa cinque/dieci minuti. La validazione italiana del test interessa solo la forma breve (PSI/SF), che deriva direttamente dalla forma estesa, tutti gli item della forma breve sono identici a quelli contenuti nella forma estesa. Questo test indaga tre principali domini di fattori stressanti, riconducibili alle caratteristiche del bambino, a quelle del genitore e ad eventi situazionali-demografici. I 36 item sono articolati in tre sottoscale:

- Parental Distress o Distress genitoriale (PD): questo dominio mostra i disturbi del genitore, e il punteggio limite è 36.
- Parent-Child Dysfunctional Interaction o Interazione genitore-bambino disfunzionale (P-CDI): focalizzato sulla percezione del figlio come non rispondente alle aspettative genitoriali. Il punteggio limite è 27.
- Difficult Child o Bambino difficile (DC): centrato su alcune caratteristiche del bambino, che lo rendono facile o difficile da gestire. Il punteggio limite è 36.

È infine possibile calcolare un punteggio di risposte difensive tramite il cosiddetto Defensive Responding Score (DRS - risposte difensive), che stima il grado con cui il soggetto risponde al questionario tendendo a dare una più favorevole immagine di sé. Esso si calcola sommando il punteggio ottenuto nelle domande 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, e non dovrebbe essere maggiore di 11.

Il punteggio delle singole sottoscale è ottenuto sommando ed invertendo il valore di ciascuno dei numeri segnati, mentre il totale dello stress (TSS o Total Stress Score) è ottenuto sommando i punteggi delle singole aree e non dovrebbe essere superiore a 90; punteggi ponderati superiori o uguali a 85° percentile sono considerati bisognosi di attenzione clinica.

3.4 VARIABILI MEDICHE

Per ogni paziente sono stati raccolti alcuni dati anamnestici (mediante le schede di rilevazione, costruite ad hoc) e dati clinici relativi al percorso di cura. In particolare sono stati recuperati retrospettivamente:

- Durata della degenza in TMO, Durata del ricovero post-trapianto, Tempo trascorso dalla diagnosi di malattia al trapianto, Tempo trascorso dalla comunicazione del trapianto al trapianto stesso

- Presenza di ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica (TiPed)
- Presenza di complicanze mediche (tossicità) acute o a lungo termine.
- Presenza di GvHD

Ad ogni complicanza/tossicità acuta è stato attribuito un indice di gravità secondo la scala CTCAE “Common Terminology Criteria for Adverse Event” (CTCAE).

La scala CTCAE classifica la tossicità in 5 gradi: 0= assenza di effetti collaterali; 1 = effetto avverso lieve; 2 = effetto avverso moderato; 3 = effetto avverso grave e non desiderato; 4 = effetto avverso molto grave con minaccia per la vita o incapacitante 5= morte causata dall’evento avverso (un’opzione valida solo in alcuni casi).

Successivamente sono stati presi in considerazione il numero di organi affetti da tossicità e il numero di organi affetti da tossicità severa (grado 3-4-5).

3.5 ANALISI STATISTICHE

3.5.1 Piano analisi statistiche

Analisi di tipo descrittivo (Frequenze, Medie e Deviazioni standard) sono state svolte per valutare la presenza di psicopatologia nei ragazzi guariti e nei loro fratelli sia secondo le loro percezioni (YSR) che secondo l’opinione dei genitori (CBCL). Le stesse analisi sono state svolte sui genitori (padri e madri) per quel che riguarda le scale relative alla qualità di vita (SF-36) e allo stress genitoriale (scale del PSI) e sui fratelli (CBCL, YSR, PedsQoL versione genitore e bambini).

Secondo le norme italiane, è possibile valutare in quale percentile siano situati i ragazzi, i genitori e i fratelli seguendo i rispettivi manuali e scoring dei singoli test.

Successivamente, sono stati valutati i gradi di accordo tra i report compilati dai genitori e dai figli guariti o dai loro fratelli con il test K di Cohen mediante tavole di contingenza tra le scale CBCL-YSR e PedsQoL versione bambino e genitore.

Dopo aver effettuato della analisi correlazionali e delle ANOVA tra le variabili in oggetto e i fattori socio-demografici e medici e aver stimato che la distribuzione è normale, sono state svolte una serie di ANCOVA avendo come variabile dipendente le singole scale degli strumenti già elencati in precedenza e inserendo come variabili indipendenti fisse le variabili a livelli e come covariate le variabili a punteggio grezzo che erano risultate significative dalle analisi preliminari. Tali modellini ANCOVA permettono di valutare complessivamente il peso delle singole variabili indipendenti che possono essere

predittive della sintomatologia o della qualità di vita dei ragazzi fuori terapia, dei loro genitori e dei loro fratelli.

Nello specifico le variabili indipendenti analizzate in ogni singolo modellino ANCOVA verranno presentate in sede di risultati.

Nel caso le variabili indipendenti fossero solo a due livelli o puntuali sono state svolte delle regressioni lineari gerarchiche, in particolare, una serie di tali analisi sono state utilizzate per valutare l'influenza di alcune variabili indipendenti dicotomiche o puntuali sulle variabili dipendenti costituite dalle scale YSR riportate dai ragazzi. Nel primo blocco sono state inserite le variabili socio-demografiche e mediche oggettive (età al trapianto, tempo dal trapianto ad oggi, giorni di ricovero in Unità Trapianti, tempo intercorso dalla comunicazione della necessità di trapianto al trapianto stesso). Nel secondo sono state inserite le conseguenze del trapianto dal punto di vista psicologico e fisico (complicanza acute, complicanza a lungo termine, problematiche psico-fisiche).

3.5.2 Campione di controllo: procedura

Per quanto riguarda il gruppo di controllo dello studio è stato somministrato lo YSR, non essendoci la taratura italiana, a ragazzi e giovani adulti sani (fascia di età 15-25 anni) che non avessero avuto importanti ospedalizzazioni o malattie croniche. I ricercatori hanno coinvolto tali ragazzi e giovani presso le scuole, i gruppi giovanili e le facoltà universitarie con un progetto volto a valutare il loro benessere psico-sociale. Tali partecipanti sono stati poi appaiati per età in mesi, genere e provenienza geografica ai ragazzi guariti da tumore che hanno affrontato e superato l'esperienza del trapianto.

La somministrazione del questionario è avvenuta online, previa l'adesione mediante il modulo di consenso informato.

Una volta raccolti tutti i dati, si è proceduto con l'inserimento, l'analisi e la codifica utilizzando il programma statistico SPSS.

4. RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

4.1.1 Descrizione del campione dei survivors

Dal 2012 al 2014 sono state selezionate dal database TCSE della Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova 77 famiglie. I soggetti inizialmente interessati alla partecipazione, al primo contatto telefonico, sono stati 44.

I soggetti (genitori e figli) che hanno effettivamente partecipato allo studio, compilando il materiale testale proposto e partecipando al colloquio clinico sono stati 37 (M:F=23:14). Tutti i soggetti parlavano italiano. I dati sociodemografici e relativi all'ospedalizzazione sono rappresentati in Tab. 2. Il tempo passato dal momento della diagnosi a quello del trapianto è risultato diverso all'interno del campione, come rappresentato in Fig. 1. Le frequenze delle complicanze mediche severe sono rappresentate in Fig. 2.

Non sono emerse problematiche psicofisiche di rilievo nel campione indagato.

Tab. 2: Dati demografici e medici dei survivors (n=37)

	N (%)	M (SD)	Range
Genere			
Maschi	23 (62)		
Femmine	14 (38)		
Patologia di base			
Leucemie	19 (51)		
Linfomi e solidi	12 (32)		
Altro*	6 (16)		
Tipo HSCT			
Autotrapianto	11 (30)		
Allogeneico non-familiare	20 (54)		
Allogeneico familiare e/o aploidentico	6 (16)		
Doppia intensificazione	4 (11)		
Età			
Attuale		15 (3,1)	8,2-18,6
All'HSCT		10 (3,4)	0,7-11,2
Anni trascorsi dall'HSCT		5 (3,1)	5,7-16,7
Giorni ricovero per HSCT		54,6 (32,5)	21-164
Ricovero post-HSCT **		13,4 (20,1)	0-91

*Altro: anemia Fanconi, sdr di Shwachmann, anemia aplastica, emofagocitosi, MPS

** un dato mancante

Fig. 1 Tempo trascorso dalla diagnosi a HSCT

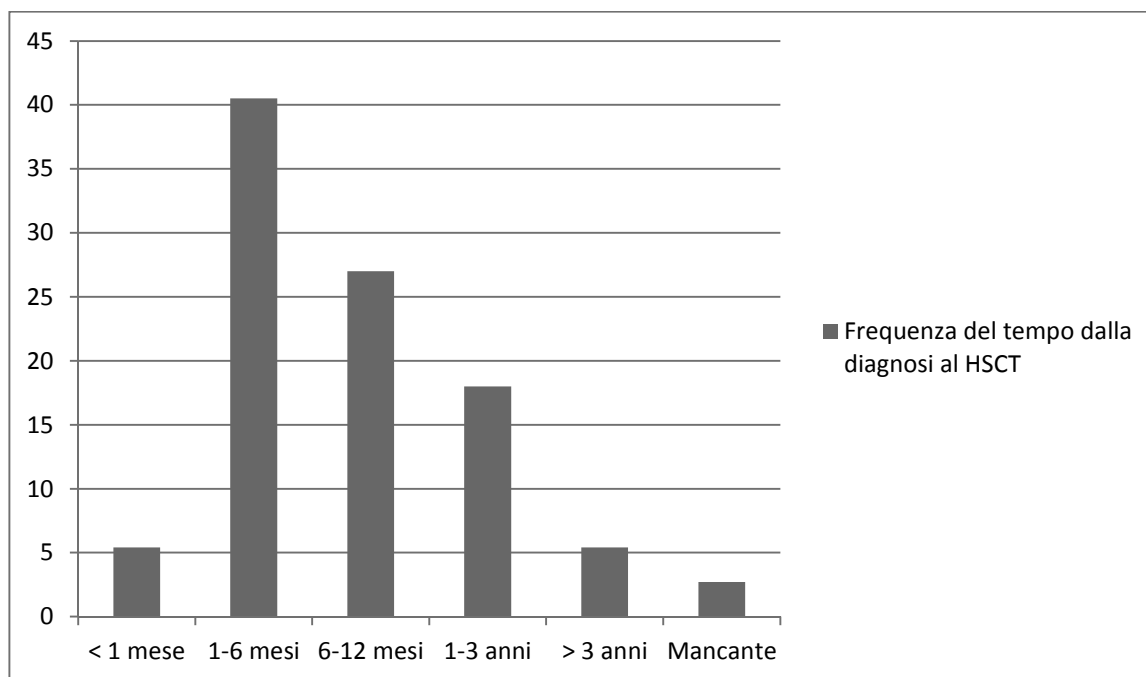
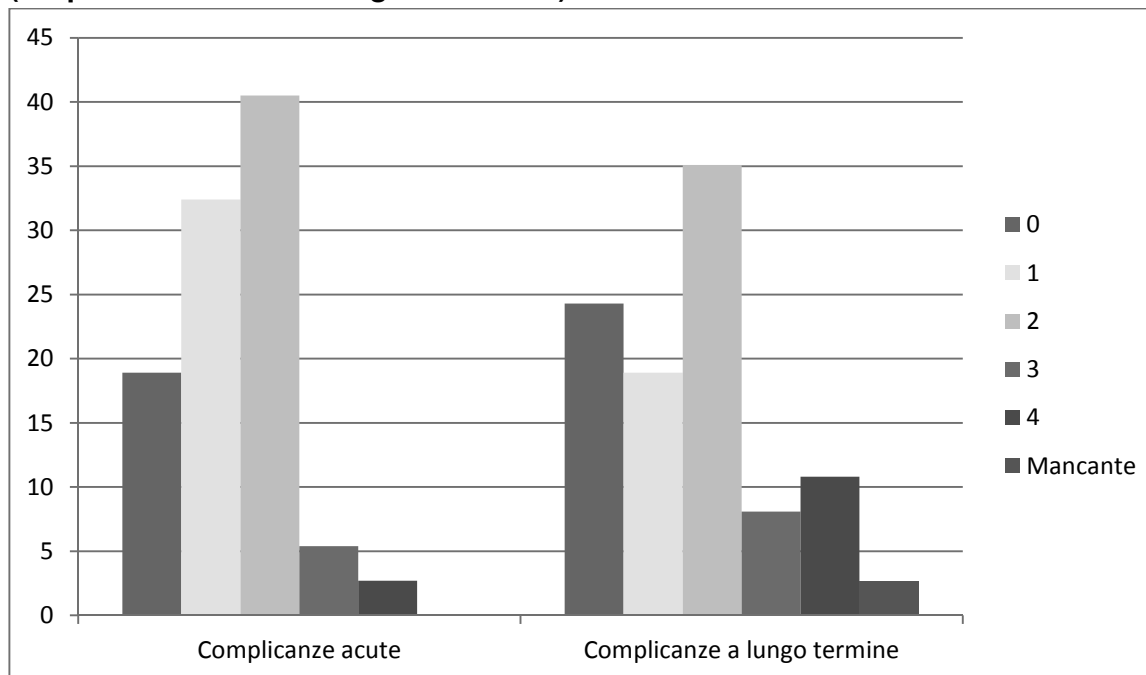


Fig. 2 Tossicità medica severa acuta e a lungo termine (frequenze x numero di organi coinvolti)



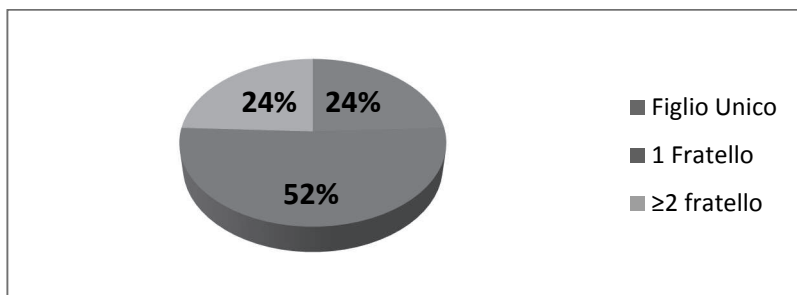
4.1.2 Descrizione del campione dei fratelli

Parallelamente ai survivors, sono stati testati anche n° 38 fratelli. L'ordine di genitura del probando è rappresentato in figura 3.

Tab.3 Composizione campione survivors e fratelli

	Frequenza	Percentuale
Figlio Unico	9	24,3
N° 1 fratello	19	51,4
N° ≥2 fratello	9	24,3

Fig. 3: Frequenze per ordine di genitura



Nel 13,5% il donatore è stato un fratello, in due casi è stato il fratello maggiore e primogenito, in tre casi invece è stato il fratello minore e secondo per genitura.

4.1.3 Descrizione del campione dei genitori

Le caratteristiche del campione (37 coppie di genitori; n= 74) sono rappresentate in tab.4.

Tab. 4: Caratteristiche campione genitori (n=37)

	M (SD)	Range	N (%)
Età			
Padre	48,6 (6,0)	36-61	
Madre	45,0 (5,2)	34-54	
Stato civile**			
Coniugati/conviventi			31(84)
Separati			5 (14)
Liv. Occupazione			
Entrambi occupati			23 (62)
Uno occupato			13 (35)
Entrambi disoccupati			1(3)

** dato mancante

4.2 RISULTATI TESTISTICA

4.2.1 Risultati Survivors

Per valutare la presenza di possibili complicanze psicopatologiche dell'HSCT, è stato somministrato il test di Achenbach a tutti i partecipanti.

Le statistiche descrittive nelle diverse scale al questionario di Achenbach compilato dai ragazzi (YSR) e dai genitori (CBCL) sono presentate in tabella 5 e 6.

Tab. 5: Frequenza e percentuali delle classi del questionario CBCL survivors (pT, diviso per classi)

	Sanità		Bordeline		Patologico		N.C.	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Activities	16	43.2	11	29.7	8	21.6	2	5.4
Social	26	70.3	4	10.8	4	10.8	3	8.1
School	27	73	2	5.4	4	10.8	4	10.8
Total_Comp	7	18.9	5	13.5	18	48.6	7	18.9
Anx_Depr	29	78.4	6	16.2	1	2.7	1	2.7
Depression	30	81.1	3	8.1	3	8.1	1	2.7
Somatic	26	70.3	5	13.5	5	13.5	1	2.7
Social_Probl	30	81.1	6	16.2	0	0	1	2.7
Thought	32	86.5	2	5.4	2	5.4	1	2.7
Attention	32	86.5	3	8.1	1	2.7	1	2.7
Rulebreak	35	94.6	1	2.7	0	0	1	2.7
Aggressive	32	86.5	2	5.4	2	5.4	1	2.7
Internal	20	54.1	5	13.5	11	29.7	1	2.7
External	29	78.4	6	16.2	1	2.7	1	2.7
Tot_prob.	27	73	4	10.8	5	13.5	1	2.7
Aff_Disord	32	86.5	1	2.7	3	8.1	1	2.7
Anx_Disord	27	73	7	18.9	2	5.4	1	2.7
Somatic_Pr.	26	70.3	6	16.2	4	10.8	1	2.7
Adhd	35	94.6	1	2.7	0	0	1	2.7
Opposit	33	89.2	2	5.4	1	2.7	1	2.7
Conduct	34	91.9	2	5.4	0	0	1	2.7
Sluggish_Cogn.	27	73	6	16.2	3	8.1	1	2.7
Obs_Compul	31	83.8	4	10.8	1	2.7	1	2.7
Post_Traum	30	81.1	3	8.1	3	8.1	1	2.7

Tab. 6: Frequenza e percentuali delle classi del questionario YSR survivors (pT, diviso per classi)

	Sanità		Bordeline		Patologico		N.C.		Non Testato		Mancante	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Activities	20	54.1	3	8.1	3	8.1	3	8.1	6	16.2	2	5.4
Social	20	54.1	2	5.4	5	13.5	2	5.4	6	16.2	2	5.4
School	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	100
Total_Comp	17	45.9	1	2.7	8	21.6	3	8.1	6	16.2	2	5.4
Anx_Depr	27	73	1	2.7	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Depression	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Somatic	24	64.9	2	5.4	2	5.4	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Social_Probl	26	70.3	1	2.7	1	2.7	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Thought	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Attention	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Rulebreak	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Aggressive	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Internal	23	62.2	3	8.1	2	5.4	1	2.7	6	16.2	2	5.4
External	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Tot_prob.	27	73	2	2.7	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Aff_Disord	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Anx_Disord	27	73	1	2.7	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Somatic_Pr.	22	59.5	3	8.1	3	8.1	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Adhd	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Opposit	26	70.3	2	5.4	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Conduct	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Obs_Compul	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4
Post_Traum	28	75.7	0	0	0	0	1	2.7	6	16.2	2	5.4

Dal questionario di Achenbach compilato dai genitori (CBCL) emerge un valore patologico nelle competenze totali in quasi metà del campione (49%) e nelle attività (22%), con un'evidenza di disturbi internalizzanti, in particolar modo relativi all'area dei disturbi somatici (11% clinico, 16% border), disturbo post traumatico da stress (8% clinico, 8% border), sluggish cognitive tempo (8% clinico, 16% border), disturbo ossessivo-compulsivo (3% clinico, 11% border). I disturbi esternalizzanti e di socializzazione raggiungono per lo più punteggi subclinici.

I dati emersi alla YSR, in assenza del campione normativo italiano, verranno valutati nel successivo confronto con il gruppo clinico di controllo. Si può evidenziare dalla tab. 9 una certa rilevanza di risposte patologiche rispetto alle competenze totali (22%), alle competenze sociali (13%), alle lamentele somatiche (8%), i restanti valori osservati rientrano prevalentemente nei range di normalità.

Dopo avere considerato i risultati ai questionari di Achenbach (CBCL e YSR), si è voluto analizzare quali fattori socio-demografici e medici risultassero influenzare la sintomatologia dei survivors secondo la percezione dei genitori e quindi in base a quanto descritto alla CBCL.

Sono state pertanto condotte analisi ANCOVA con variabili dipendenti la scala problemi totali, problematiche internalizzanti ed esternalizzanti della CBCL e con variabili indipendenti: il tipo di trapianto (autologo, allogenico da banca, allogenico da familiare), la presenza di GvHD (no/sì), l'ospedalizzazione in terapia intensiva (no/sì), la doppia intensificazione (no/sì), il genere (M/F). Le covariate nel modello sono state: la somma delle complicanze acute e di quelle a lungo termine, la somma delle problematiche psichiche, l'età al trapianto, il tempo trascorso dal trapianto alla valutazione, i giorni di ricovero in Unità trapianti, Il tempo intercorso dalla comunicazione della necessità di trapianto al trapianto effettivo. Le analisi ANCOVA sono proseguite anche per le altre scale della CBCL.

La tabella 7 mostra i modelli risultati predittivi in modo significativo riguardanti le scale complessive della sintomatologia di tipo internalizzante, esternalizzante e problemi totali. La tabella 11 mostra i fattori predittivi socio-demografici e medici legati al trapianto sulle singole scale della CBCL.

Tab. 7: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicono la sintomatologia riferita dai genitori sui loro figli nelle scale internalizzanti e esternalizzanti e problemi totali

VD: scale CBCL	N	VI	gdl	F	p	η^2	B	Medie marginali stimati (DS)		
Problemi totali	37	Tipo di trapianto	2	10.94	0.004	0.71	0.95	Autologo 43.4 (4.55)	Allogeneico da banca 18.65 (3.91)	Allogeneico da familiare 59.5 (5.58)
		Complicanze acute	1	29.98	0.0001	0.78	1	Media covariata Complicanze acute = 1.39		
		Complicanze a lungo termine	1	9.41	0.01	0.51	0.78	Media covariata Complicanze a lungo termine= 1.61		
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	18.58	0.02	0.67	0.97	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26		
		Problematiche psico-fisiche	1	6.84	0.003	0.43	0.64	Media covariate Problematiche psico-fisiche=1.64		
		Genere	1	5.44	0.004	0.37	0.55	Femmina 46.15 (4.43)	Maschio 30.82 (3.13)	
Problemi internalizzanti	37	Tipo di trapianto	2	10.94	0.004	0.66	0.89	Autologo 11.80 (1.26)	Allogeneico da banca 8.09 (1.16)	Allogeneico da familiare 19.18 (1.63)
		Complicanze acute	1	25.49	0.001	0.74	0.99	Media covariata Complicanze acute = 1.39		
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	13.27	0.005	0.59	0.9	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26		
		Problematiche psico-fisiche	1	7.57	0.002	0.46	0.69	Media covariata Problematiche psico-fisiche=1.64		
		Doppia intensificazione	1	7.05	0.02	0.44	0.66	Assente Doppia intensificazione 13.68 (0.9)	Presente Doppia intensificazione 5.10 (2.14)	
Problemi esternalizzanti	37	Complicanze acute	1	7.77	0.002	0.46	0.7	Media covariata Complicanze acute = 1.39		

Tab. 8: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicano la sintomatologia riferita dai genitori sui loro figli nelle singole scale

VD: scale CBCL	N	VI	gdl	F	p	η^2	B	Medie marginali stimati (DS)
Ansia-depressione	37	Giorni di degenza in Unità Trapianti	1	6.91	0.003	0.43	0.65	Media covariata Giorni di degenza in Unità Trapianti = 52.35
		Complicanze acute	1	18.58	0.002	0.67	0.97	Media covariata Complicanze acute = 1.39
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	6.34	0.03	0.14	0.61	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26
		Problematiche psico-fisiche	1	14.66	0.004	0.62	0.91	Media covariate Problematiche psico-fisiche=1.64
		Genere	1	4.63	0.05	0.34	0.48	Femmina 6.68 (1.08) Maschio 2.43 (0.76)
		Doppia intensificazione	1	4.92	0.05	0.35	0.51	Assente doppia intensificazione 5.30 (0.73) Presente doppia intensificazione 1.41 (1.74)
Depressione	37	Complicanze acute	1	13.86	0.005	0.60	0.91	Media covariata Complicanze acute = 1.39
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	18.21	0.002	0.67	0.96	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26
Somatici	37	GVHD	1	5.71	0.04	0.36	0.58	Assenza GVHD 4.20 (0.47) Presenza GVHD 0.85 (2)
		Tipo di trapianto	2	4.14	0.04	0.45	0.59	Autologo 3.26 (0.87) Allogénico da banca 1.87 (0.76) Allogénico da familiare 6.47 (1.13)
		Età alla valutazione	1	4.82	0.05	0.32	0.51	Media covariata Età alla valutazione=5.535.43 giorni
Sociali	37	Doppia intensificazione	1	7.47	0.02	0.45	0.68	Assenza doppia intensificazione 2.47 (0.54) Presenza doppia intensificazione 5.93 (1.28)
		Giorni di ricovero post-trapianto	1	7.08	0.02	0.44	0.66	Media covariata giorni di ricovero post-trapianto=13.42
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	8.75	0.01	0.49	0.75	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26
Attenzione	37	Complicanze acute	1	10.82	0.009	0.54	0.83	Media covariata Complicanze acute = 1.39
		Tempo di conoscenza della necessità di Trapianto prima del Trapianto	1	5.66	0.04	0.38	0.56	Media covariata tempo di conoscenza della necessità di trapianto prima del trapianto= 177.26
Aggressività	37	Complicanze acute	1	8,66	0.01	0.49	0.74	Media covariata Complicanze acute = 1.39

Come si evince dalla Tab.7, i problemi sintomatologici totali riportati dai genitori sono maggiori se: la figlia è femmina, è stato effettuato un trapianto allogenico da donatore familiare, le complicanze acute e a lungo termine sono state maggiori in frequenza, le problematiche psico-fisiche sono state maggiormente riscontrate, se il tempo intercorso dalla comunicazione della necessità del trapianto al trapianto stesso è stato più lungo.

Per quel che riguarda nello specifico i sintomi esternalizzanti, così come poi emerge alla scala dell'aggressività, sono predetti esclusivamente dalle maggiori complicanze acute. Per quel che riguarda i sintomi internalizzanti i fattori di rischio predittivi riscontrati sono: il trapianto allogenico da familiare, il maggior numero di complicanze acute, il minor tempo intercorso dalla comunicazione della necessità di trapianto al trapianto stesso, il maggior numero di problematiche psico-fisiche riscontrate, il non essere stati sottoposti alla doppia intensificazione.

Per quanto riguarda le singole scale sindromiche della CBCL (tabella 8) i sintomi di ansia sono maggiormente concentrati nelle femmine che hanno trascorso un periodo più lungo in Unità Trapianti, che hanno avuto maggiori complicanze acute ma che non sono state sottoposte alla doppia intensificazione, che erano a conoscenza da meno tempo della necessità del trapianto, che hanno maggiori problematiche psico-fisiche. Disturbi dell'umore risultano più evidenti in caso di complicanze acute e in caso di maggiore latenza fra la comunicazione del trapianto e il trapianto stesso.

Nella scala delle lamentele somatiche le variabili che influenzano la patologia sono: l'assenza di GVHD, il trapianto allogenico da familiare e la minore età alla valutazione.

I sintomi sociali sono predetti dalla maggiore ospedalizzazione post-trapianto, dalla presenza della doppia intensificazione nel trattamento e dal maggior tempo intercorso dalla comunicazione del trapianto al trapianto stesso.

I sintomi di tipo attentivo sono influenzati negativamente dalle complicanze acute e dal maggior tempo intercorso da comunicazione del trapianto al trapianto stesso.

Rispetto alle scale orientate secondo DSM IV i disturbi dell'umore venivano segnalati maggiormente nei casi in cui era maggiore il tempo trascorso dal trapianto. I problemi sociali erano associati a maggiori problematiche psico-fisiche. Si è voluto successivamente analizzare quali fattori socio-demografici e medici risultassero influenzare la sintomatologia dei survivors secondo la YSR.

I dati della YSR compilata dai ragazzi sono stati quindi riconsiderati, secondo l'analisi della covarianza/analisi di regressione con le seguenti variabili: età al momento del trapianto,

tempo trascorso dal trapianto, tempo trascorso dalla comunicazione del trapianto, tempo di ospedalizzazione post trapianto e quindi con queste ulteriori variabili: somma delle complicanze acute, somma delle complicanze croniche, somma delle problematiche psico-fisiche.

Le regressioni gerarchiche evidenziano come i sintomi depressivi riportati dai ragazzi sono predetti esclusivamente dal tempo intercorso dal trapianto al momento della valutazione ($R^2=0.23$; $\beta=0.58$, $p=0.03$), mentre i problemi sociali ($R^2=0.18$; $p=0.01$) sono influenzati dalla maggiore presenza di problematiche psico-fisiche ($\beta=0.81$, $p=0.01$).

In mancanza di dati normativi italiani per il test di Achenbach compilato dai ragazzi, per valutare i dati della YSR compilata dai survivors è stato svolto il test t per campioni appaiati tra le medie delle scale psicopatologiche e delle competenze del gruppo clinico con quelle del gruppo di controllo, composto da coetanei sani appaiati per genere e per età.

L'unica differenza statisticamente significativa riscontrata tra i due gruppi riguarda i sintomi somatici ($t_{27}=3.14$; $p=0.004$), maggiormente presenti negli ex pazienti (Media=3.1) rispetto ai coetanei sani (Media=1.5).

Si è considerato importante valutare il grado di accordo tra la quanto veniva descritto dai ragazzi sulle loro competenze e sui sintomi psicopatologici (YSR dei survivors) rispetto a quanto evidenziato dai genitori alla CBCL.

L'accordo ragazzi-genitori è stato valutato tramite le tavole di contingenza richiedendo il test k di Cohen. Un buon accordo in termini di rilevanza sovrapponibile del problema o sintomo è presente solo in tre scale delle rispettive forme del questionario di Achenbach: le competenze totali ($K=0.06$, $p=0.002$), i sintomi somatici ($K=0.21$, $p=0.003$) e i problemi di attenzione ($k=0.13$; $p=0.02$). Il resto delle scale non presenta un accordo significativo.

Il secondo strumento utilizzato da genitori e ex-pazienti (e poi anche da genitori e fratelli) è stata la PedsQoL, attraverso la quale si è indagato come viene percepita la qualità di vita dai survivors e come la giudicano i loro genitori. Anche in questo caso si è poi analizzato il grado di accordo tra i self e i proxy-reports.

Le statistiche descrittive delle medie dei punteggi PedsQoL nelle diverse scale riportate dai ragazzi e dai genitori sono presentate in tabella 9.

Tab. 9: Statistiche descrittive relative alle scale del PedsQoL secondo i sopravvissuti ed i loro genitori

Scale PedsQL Report genitore	Media	DS	Minimo	Massimo
Scala emotiva	74.16	16.05	40	100
Scala sociale	76.94	17.93	25	100
Scala scuola	70.83	19.36	20	100
Scala fisica	73.98	14.35	28.33	98.33
Scala psicologica	83.85	17.81	21.88	100
Scala totale	77.41	13.17	29.35	98.91
Scale PedsQL Report ragazzo	Media	DS	Minimo	Massimo
Scala emotiva	71.14	15.29	40	100
Scala sociale	85.42	12.38	60	100
Scala scuola	69.71	16.26	30	100
Scala fisica	75.42	10.97	53.33	98.33
Scala psicologica	82.23	13.68	34.38	100
Scala totale	77.79	10.41	52.17	98.91

Come si osserva dalla Tabella 9, i punteggi più bassi di QoL si riscontrano sia per i genitori che per i ragazzi nella scala riferita alla scuola.

Valutando poi il grado di accordo tramite il k di Cohen tra i report del ragazzo e quelli del genitore le scale in cui i due report presentano un maggiore accordo sono la scala emotiva ($K=0.13$; $p=0.02$), la scala della scuola ($K=0.10$; $p=0.03$), la scala sociale ($K=0.13$; $p=0.02$), la scala psicologica ($K=0.12$; $p=0.02$) e l'area complessiva generale ($K=0.11$; $p=0.0001$). Non sono in accordo i report relativi all'area area fisica ($K=0.05$; $p=0.31$) ed emotiva ($K=0.09$; $p=0.06$).

4.2.2 Risultati Fratelli

Nel nostro campione i pazienti cosiddetti survivors sono primogeniti nel 73% e secondogeniti nel 24% dei casi; prevalgono famiglie con 2 figli (38%), seguono famiglie con figlio unico (35%), in 4 casi le famiglie erano composte da tre o più figli (11%); il dato rispetto ai fratelli non è stato fornito da 6 famiglie (16%). L'età media del primo fratello si attesta sui 13 anni, quella del secondo fratello sui 10 anni. In 5 casi un fratello è stato donatore di midollo: nel 60% di questi era secondogenito, nel 40% dei casi primogenito.

Tab. 10: Caratteristiche dei partecipanti fratelli				
	N	%	Media	DS
Numero di fratelli	Figlio Unico: 9 1 fratello: 28 ≥ 2 fratelli:11	24.3 75.7 29.7		
Età primo fratello	Range 4-25		13.21	6.15
Età secondo fratello	Range 2-17		9.55	4.85
Età terzo e quarto fratello	Range 2-8		5	
Ordine di genitura dell'ex-paziente	Primogenito: 27 Secondogenito: 9 Terzogenito: 1	73 24.3 2.7		
Ordine di genitura del fratello donatore	Primogenito: 2 Secondogenito: 3	40 60		

Attraverso il materiale testale somministrato (questionario di Achenbach, CBCL: versione genitori), si sono potuti raccogliere dati in merito alla sintomatologia psicopatologica dei fratelli dei pazienti che sono guariti dopo essere stati sottoposti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche; tali dati vengono riportati nella tabella 11 rispetto al primo fratello, nella tabella 12 rispetto al secondo fratello. Si intende per primo fratello il fratello più vicino per età, e quindi per genitura, al survivors, di qui si intenda per il secondo fratello.

Tab. 11: descrittiva CBCL sul 1° fratello.

Scale CBCL	Normale	Borderline	Clinico	Non testato/Non classificabile	Figlio unico
Totale competenze	9	2	5	12	9
Ansia-depressione	15	2	1	10	9
Depressione	14	1	3	10	9
Somatici	15	0	3	10	9
Sociale	14	2	2	10	9
Pensiero	16	1	1	10	9
Attenzione	15	1	2	10	9
Oppositivi	11	3	4	10	9
Aggressivi	17	1	0	10	9
Internalizzanti	11	3	4	10	9
Esternalizzanti	16	1	1	10	9
Problemi totali	14	1	3	10	9

Tab. 12: descrittiva CBCL sul 2° fratello

Scale CBCL	Normale	Borderline	Clinico	Non testato	Figlio unico	Non ulteriori fratelli
Totale competenze	3	2	2	2	9	19
Ansia-depressione	4	3	9	2	9	19
Depressione	4	2	1	2	9	19
Somatici	6	1	0	2	9	19
Sociale	6	1	0	2	9	19
Pensiero	7	0	0	2	9	19
Attenzione	7	0	2	2	9	19
Oppositivi	7	0	0	2	9	19
Aggressivi	7	0	0	2	9	19
Internalizzanti	3	1	3	2	9	19
Esternalizzanti	7	0	0	2	9	19
Problemi totali	5	2	0	2	9	19

Come si evince dalle tabelle 11 e 12, nei fratelli dei survivors prevalgono problematiche internalizzanti e una ricaduta sulla valutazione complessiva delle competenze globali. Nel

primo fratello in particolar modo si evidenziano sintomi depressivi e somatici, ed emergono sintomi oppositivi. Gli aspetti psicopatologici del secondo fratello testato evidenziati nello specifico sono sintomi di ansia e depressione. Anche per i fratelli è stata valutata la qualità di vita, attraverso il questionario PedsQoL compilato dai genitori sul primo (N=22) e sul secondo fratello (N=7)

Tab. 13: media delle scale PedsQoL del genitore sul primo e sul secondo fratello

Scale PedsqoL report genitore su fratello 1	Media	DS	Minimo	Massimo
Scala emotiva	78.86	20.29	20	100
Scala sociale	85.68	20.37	25	100
Scala scuola	78.10	19.19	25	100
Scala fisica	80.88	17.35	23.33	100
Scala psicologica	87.78	13.32	59.38	100
Scala totale	83.29	14.76	38.045	100
Scale PedsqoL report genitore su fratello 2	Media	DS	Minimo	Massimo
Scala emotiva	87.14	15.50	65	100
Scala sociale	86.42	17.96	50	100
Scala scuola	80.71	18.58	50	100
Scala fisica	84.76	14.98	55	98.33
Scala psicologica	82.14	23.01	34.38	100
Scala totale	83.85	17.43	47.83	98.91

Si può osservare dai dati riportati nella tabella 13 come la percezione da parte dei genitori della qualità di vita dei fratelli sia comunque buona, nel primo fratello si può osservare come i punteggi più bassi siano stato riportati per quanto riguarda la scuola e la scala emotiva, mentre i punteggi più elevati siano relativi alla scala sociale e psicologica. Per quanto riguarda il secondo fratello i punteggi risultano complessivamente più elevati rispetto a quelli del primo fratello, con i punteggio più elevati particolarmente nella scala emotiva e più bassi in quella psicologica.

Anche nella valutazione dello stato di possibile disagio psico-emotivo dei fratelli, oltre ad analizzare i singoli test, si è proceduto a valutare la concordanza fra quanto emerso alla CBCL e quanto descritto dai fratelli alla YSR. Le tavole di contingenza con il test k di Cohen sono state utilizzate tra i punteggi delle scale della CBCL riportate dal genitore sul

fratello dell'ex-paziente e quelle riportate dal primo fratello stesso; si è scelto di studiare la contingenza dei test di Achenbach solo sul primo fratello per l'esigua numerosità dei campioni degli altri fratelli in ordine di genitura.

Il grado di accordo è buono su tutte le scale sintomatologiche come riportato in tabella 14.

Tab.14: tavole di contingenza (test K-Cohen) CBCL-YSR dei fratelli

Scale CBCL-YSR report genitore e fratello 1	K di Cohen	p
Competenze totali	0.41	0.0001
Ansia-depressione	0.44	0.0001
Depressione	0.40	0.0001
Somatici	0.40	0.0001
Sociale	0.48	0.0001
Pensiero	0.44	0.0001
Attenzione	0.44	0.0001
Oppositivi	0.44	0.0001
Aggressivi	0.47	0.0001
Internalizzanti	0.45	0.0001
Esternalizzanti	0.44	0.0001

Infine, anche per i fratelli, sono state esaminate le possibili correlazioni fra i fattori socio-demografici e medici e la sintomatologia psicopatologica e le competenze emersi al test di Achenbach del primo fratello. Si è condotta perciò una serie di ANCOVA avendo come variabili dipendenti inserite una alla volta le scale delle CBCL sia singole che complessive. Le variabili indipendenti a livelli inserite sono state le seguenti: tipo di trapianto (autologo, allogenico da banca, allogenico da familiare), ordine di parentela dell'ex-paziente (primogenito, secondogenito), numero di fratelli (nessun fratello, 1 fratello, 2 fratelli, 3 o più fratelli). Le covariate inserite sono state: i giorni di ospedalizzazione post trapianto, i giorni di degenza in Unità Trapianti e l'età della madre.

Le tabelle 15, 16, 17 mostrano i risultati significativi.

In sintesi i dati principali emersi evidenziano alla CBCL per il primo fratello maggiori sintomi psicopatologici somatici in correlazione con la maggiore età della madre, con una degenza più prolungata in Sezione Trapianti e con famiglie più numerose; maggiori sintomi oppositivi in correlazione con la maggiore età della madre, con una degenza più prolungata in Sezione Trapianti e in caso di trapianto allogenico da familiare.

I fratelli con migliori competenze complessive sono i primogeniti di due fratelli.

Per quel che riguarda le percezioni del genitore sul fratello si confermano maggiori problematiche in caso di trapianto allogenico da familiare, se il survivor è secondogenito e per degenza più prolungata in Sezione Trapianti .

Rispetto alla qualità di vita dichiarata dal genitore sul fratello si confermano come fattori che la influenzano negativamente il trapianto allogenico da familiare, survivor secondogenito, per degenza più prolungata in Sezione Trapianti, se il survivor è l'unico fratello.

Tab. 15: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicono le competenze e la sintomatologia del primo fratello degli ex-pazienti nelle scale della CBCL

VD: scale CBCL	N	VI	gdl	F	p	η_p^2	B	Medie marginali stimate (DS)				
Competenze totali	10	Ordine di parentela * numero fratelli	1*2	10.94	0.004	0.71	0.95	Primogenito*1 fratello 14.17 (2.44)	Primogenito*2 fratelli 22.62 (2.68)	Primogenito*3 fratelli 14.93 (3.96)	Secondogenito*1 fratello 24.78 (2.55)	Secondogenito* 2 fratelli 9.43 (3.96)
		Giorni di ospedalizzazione post-trapianto	1	20.55	0.001	0.83	0.91	Media covariata Giorni di ospedalizzazione post-trapianto=13.8				
Sintomi somatici	10	Numero di fratelli	2	52.84	0.02	0.98	0.93	1 fratello 3.41 (0.23)	2 fratelli 7.43 (0.32)	3 fratelli 5.49 (0.55)		
		Giorni di ospedalizzazione post-trapianto	1	21.89	0.04	0.91	0.67	Media covariata Giorni di ospedalizzazione post-trapianto=13.8				
		Età della madre	1	50.40	0.002	0.96	0.92	Media covariata età della madre=43.9				
Problemi oppositivi	10	Età della madre	1	42.14	0.003	0.91	0.99	Media covariata età della madre=43.9				
		Giorni di degenza in Unità Trapianti	1	13.11	0.02	0.76	0.77	Media covariata giorni di degenza in Unità Trapianti = 45.9				
		Tipo di trapianto	2	41.13	0.02	0.95	1	Autotrapianto 2.18 (0.27)	Trapianto da banca 2.67 (0.28)	Trapianto da familiare 6.08 (0.32)		

Tab. 16: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicono le competenze e la sintomatologia riportata dal genitore sul primo fratello degli ex-pazienti nelle scale della CBCL

VD: scale CBCL	N	VI	gdl	F	p	η^2	B	Medie marginali stimati (DS)		
Problemi totali	17	Tipo di trapianto	2	9.46	0.003	0.61	0.94	Autologo 19.96 (7.27)	Allogenico da banca 25.63 (5.17)	Allogenico da familiar 55.78 (7.27)
Disordini affettivi	17	Ordine di parentela del paziente	1	5.37	0.04	0.40	0.53	Primogenito 1.89 (0.55)	Secondogenito 5.35 (1.24)	
Disturbi post-traumatici	17	Tipo di trapianto	2	4.01	0.04	0.42	0.59	Autologo 5.06 (1.43)	Allogenico da banca 5.10 (0.97)	Allogenico da familiare 9.20 (1.5)
		Giorni di ricovero post-trapianto	1	5.92	0.03	0.35	0.60	Media covariata Giorni di ospedalizzazione post-trapianto=13.8		

Tab. 17: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicono la qualità di vita riportata dal genitore sul fratello degli ex-pazienti nelle scale della CBCL

VD: scale PedsQoL	N	VI	gdl	F	p	η_p^2	B	Medie marginali stimati (DS)		
Scala sociale	17	Tipo di trapianto	2	6.22	0.003	0.67	0.68	Autologo 73.72 (4.66)	Allogeneico da banca 90.81 (3.5)	Allogeneico da familiare 60.15 (7)
		Ordine di parentela del paziente	1	13.07	0.01	0.69	0.87	Primogenito 88.85 (2.65)	Secondogenito 57.93 (4.9)	
		Numero di fratelli	2	6.27	0.03	0.67	0.68	1 fratello 78.06 (3.18)	2 fratelli 66.14 (4.38)	3 fratelli 98.04 (8.82)
Scala scuola	17	Giorni di ricovero post-trapianto	1	10.23	0.008	0.49	0.83	Media covariata Giorni di ospedalizzazione post-trapianto=13.8		
Scala Psicologica	17	Numero di fratelli	2	18.43	0.003	0.86	0.99	1 fratello 85.82 (2.25)	2 fratelli 72.79 (3.09)	3 fratelli 91.45 (6.22)
		Ordine di parentela del paziente	1	14.45	0.009	0.71	0.88	Primogenito 90.02 (1.87)	Secondogenito 71.17 (3.46)	
		Tipo di trapianto	2	7.64	0.02	0.72	0.77	Autologo 86.3 (3.3)	Allogeneico da banca 84.75 (2.47)	Allogeneico da familiare 75.62 (4.95)

4.2.3 Risultati Genitori

Nel gruppo dei genitori abbiamo potuto constatare livelli differenti per madri e padri nei questionari SF36 e PSI-SF. Nelle madri la percezione di “Salute generale” tramite il questionario SF36 è risultata cadere nella seconda deviazione standard, o oltre, in 9 casi (24,3%); egualmente abbiamo un punteggio superiore del cut off in “Attività fisica” (8,1%), “Limitazioni di ruolo salute fisica” (8,1%), “Limitazioni di ruolo stato emotivo” (5,4%), “Dolore fisico” (37,8%, “Vitalità” (35,1%), “Attività sociali” (32,4), “Salute mentale” (21,6%) (tab. 18, figura 4).

Tab. 18: Frequenza e percentuali delle 8 classi del questionario SF36 per le madri

	entro 1 D.S.		entro 2 D.S.		entro 3 D.S.		N.C.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Salute generale	32	86.5	3	8.1	2	5,4	0	0
Attività fisica	34	91.9	2	5.4	1	2,7	0	0
Limitazioni ruolo salute fisica	34	91.9	1	2.7	2	5,4	0	0
Limitazioni di ruolo stato emotivo	33	89.2	0	0	2	5,4	2	5,4
Dolore fisico	35	94.6	2	5.4	0	0	0	0
Vitalità	29	78.4	6	16.2	2	5,4	0	0
Attività sociali	28	75.7	7	18.9	2	5,4	0	0
Salute mentale	33	89.2	3	8.1	1	2,7	0	0

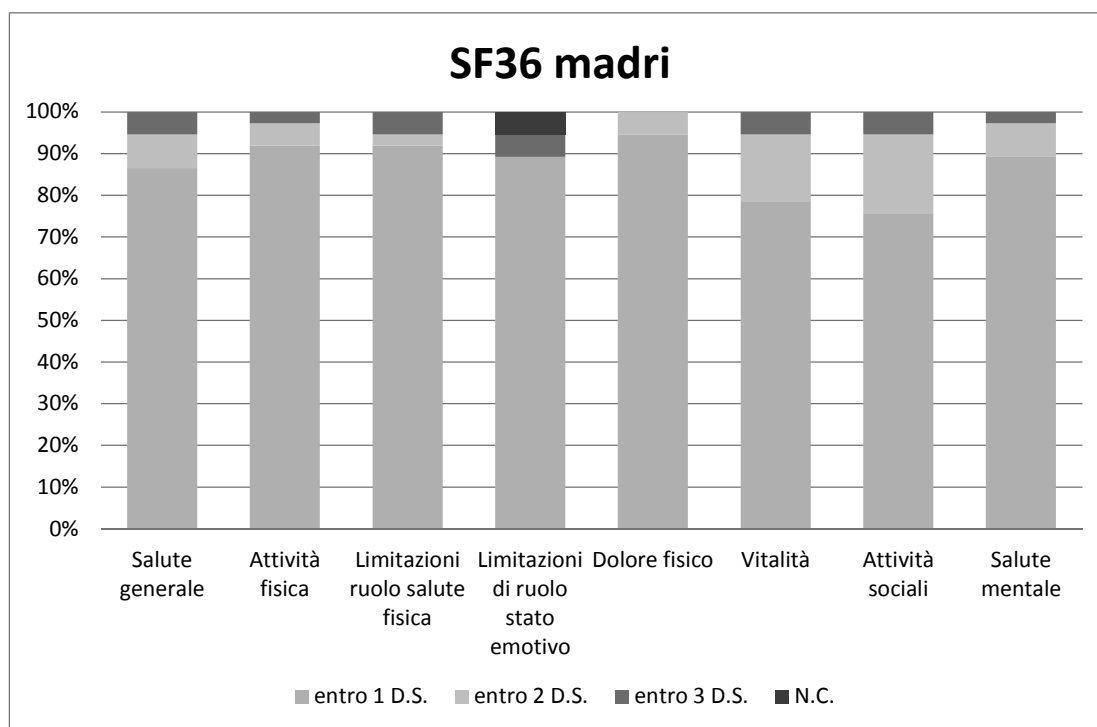


Fig. 4: SF36 compilato dalle madri

Nei padri invece la percezione di “Salute generale” è risultata cadere nella seconda deviazione standard, o oltre, in 10 casi (27%); egualmente abbiamo un punteggio superiore del cut off in “Attività fisica” (8,1%), “Limitazioni di ruolo salute fisica” (16,2%), “Limitazioni di ruolo stato emotivo” (16,2%), “Dolore fisico” (16,2%), “Vitalità” (24,3%), “Attività sociali” (16,2%), “Salute mentale” (24,3%) (tab. 19, fig5).

Tab. 19: Frequenza e percentuali delle 8 classi del questionario SF36 per i padri

	entro 1 D.S.		entro 2 D.S.		entro 3 D.S.		oltre 3° D.S.		Mancanti		N.C.	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Salute generale	27	73	4	10.8	1	2.7	1	2.7	3	8.1	1	2.7
Attività fisica	31	83.9	1	2.7	1	2.7	1	2.7	3	8.1	0	0
Limitazioni ruolo salute fisica	28	75.5	4	10.8	2	5.4	0	0	3	8.1	0	0
Limitazioni di ruolo stato emotivo	28	75.5	6	16.2	0	0	0	0	3	8.1	0	0
Dolore fisico	30	81.1	3	8.1	1	2.7	0	0	3	8.1	0	0
Vitalità	28	75.7	6	16.2	0	0	0	0	3	8.1	0	0
Attività sociali	28	75.7	2	5.4	4	10.8	0	0	3	8.1	0	0
Salute mentale	30	81.1	1	2.7	2	5.4	0	0	3	8.1	1	2.7

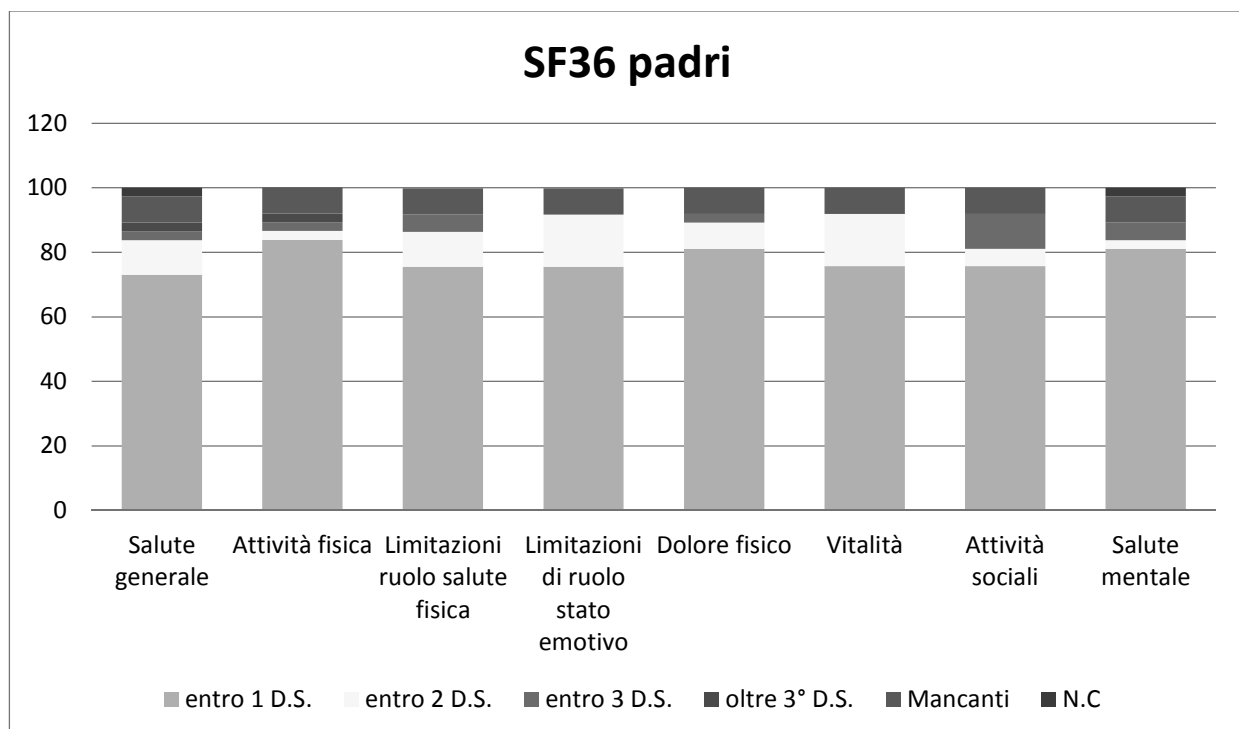


Fig.5: SF36 compilato dai padri

Per quanto riguarda la valutazione dello stress genitoriale le madri risultano avere uno Stress Totale, oltre il cut-off subclinico del 85° percentile , in 9 casi (24,3%), egualmente abbiamo un punteggio superiore del cut off in “Distress genitoriale” (21,6%), “Interazione Genitore/bambino disfunzionale” (35,1%), “Bambino difficile” (32,4%). (tab. 20, fig.6)

Tab.20: Frequenza e percentuali delle 4 classi del questionario PSI-SF per le madri

	<85		=85		≥90		mancante	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Stress Totale	26	70,3	1	2,7	8	21,6	2	5,4
Distress Genitoriale	29	78,4	3	8,1	5	13,5	0	0
Interazione Disfunzionale	23	62,2	4	10,8	9	24,3	1	2,7
Bambino Difficile	23	61,2	3	8,1	9	24,3	2	5,4

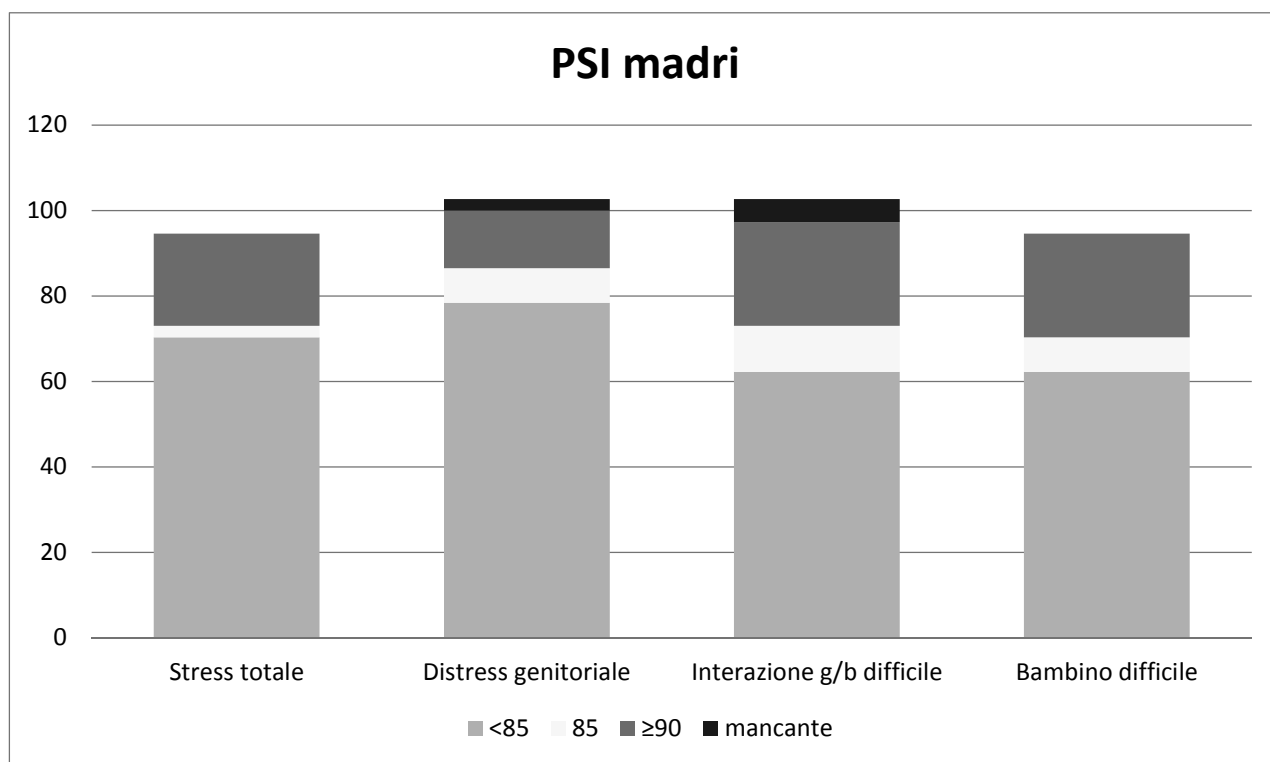


Fig. 6: PSI-SF compilato dalle madri

Per quanto riguarda la valutazione dello stress genitoriale i padri risultano avere uno Stress Totale, oltre il cut-off subclinico del 85° percentile , in 9 casi (16,2%), egualmente

abbiamo un punteggio superiore del cut off in “Distress genitoriale” (10,8%), “Interazione Genitore/bambino disfunzionale” (35,1%), “Bambino difficile” (24,3%). (tab. 21, fig 7)

Tab.21: Frequenza e percentuali delle 4 classi del questionario PSI-SF per i padri

	<85		=85		≥90		mancante	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Stress Totale	23	62,2	4	10,8	2	5,4	8	21,6
Distress Genitoriale	27	73	1	2,7	3	8,1	6	16,2
Interazione Disfunzionale	17	45,9	7	18,9	6	16,2	7	18,9
Bambino Difficile	21	56,8	2	5,4	7	18,9	7	18,9

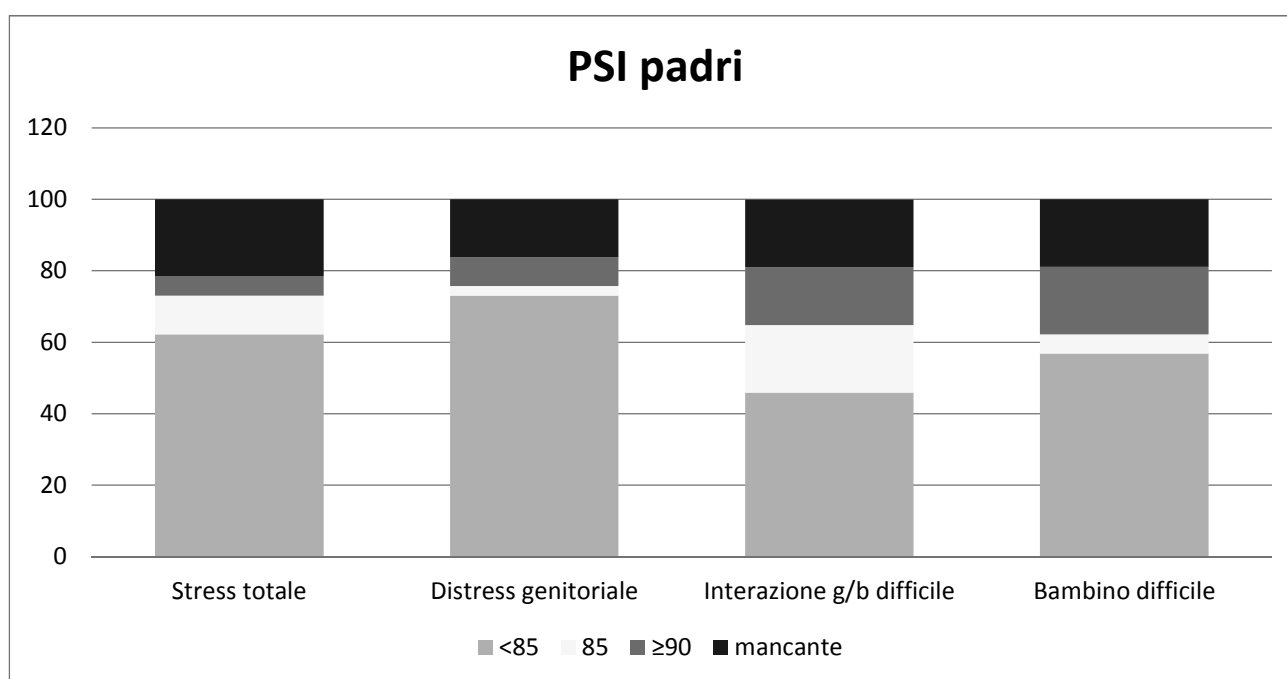


Fig. 7: PSI-SF compilato dai padri

Per quanto riguarda la “Risposta di tipo difensivo” per le madri in due casi (5,4%) abbiamo dei punteggi inferiori alla norma, mentre per i padri in cinque (13,5%).

Tab.22: Frequenza e percentuali Risposta di tipo difensivo PSI-SF per i genitori

	Norma		Sotto-norma		Mancante	
	N°	%	N°	%	N°	%
Padri	26	70,3	5	13,5	6	16,2
Madri	35	94,6	2	5,4	0	0

Abbiamo anche provato a verificare che tipo di correlazione ci potesse essere tra le due scale. A tal fine, dopo aver verificato la normalità della distribuzione delle variabili, e avendo verificato che per il test PSI-SF i punteggi non avevano una distribuzione normale abbiamo scelto di utilizzare la correlazione bivariata di Spearman a due code. Sono risultate fortemente significative tali correlazioni inverse, per cui ad un maggiore punteggio delle scale del test SF36 Vitalità, Salute mentale, Attività Sociali, Dolore fisico e Salute generale, per le madri, hanno corrisposto minori punteggi nelle scale del Distress, sia di padri che madri, Interazione g/b disfunzionale, Bambino difficile e Stress totale. Nei padri, tale correlazione si è verificata per le scale di Ruolo e stato emozionale, Vitalità, Salute mentale, Attività Sociale e Salute generale e per la sola scala Distress, sia per i padri che per le madri (Tab.23)

Tab. 23: Correlazione bivariata di Spearman PSI-SF – SF36

	Punteggi PSI-SF										
		Distress md		Distress pd		Interazione Disfunzionale		Bambino Difficile		Stress Totale	
		Coeff.corr.	Sig. 2 code	Coeff.corr.	Sig. 2 code	Coeff.corr.	Sig. 2 code	Coeff.corr.	Sig. 2 code	Coeff.corr.	Sig. 2 code
Madri SF36	Vitalità	-.513	.001								
	Salute Mentale	-.512	.001	-.364	.044	-.410	.013	-.344	.043	-.364	.044
	Attività Sociali	-.598	.000			-.383	.021			-.381	.024
	Dolore Fisico	-.344	.037	-.403	.025						
	Salute Generale	-.454	.005	-.506	.002					-.490	.003
	Ruolo Emotivo			-.554	.001						
Padri SF36	Vitalità	-.415	.015	-.538	.002						
	Salute Mentale	-.369	.032	-.410	.022						
	Attività Sociali	-.379	.027								
	Salute generale	-.359	.005	-.498	.005						
	Distress										

Successivamente abbiamo cercato di capire se alcune variabili della storia clinica dei survivor potessero aver avuto un impatto sia sulla qualità di vita percepita dai genitori, sia sul livello di stress nella relazione con il figlio ex-paziente. Al tal fine abbiamo effettuato

una analisi della varianza univariata (Ancova) tra le scale SF-36 e le seguenti variabili indipendenti a livelli: tipo di trapianto (autologo, allogenico da banca, allogenico da donatore familiare), genere del paziente (maschio/femmina), numero di fratelli (nessun fratello/ 1 fratello/ 2 o più fratelli), doppia intensificazione (no/sì), tempo di conoscenza della malattia prima del trapianto (< 1 mese, 1-6 mesi, 6-12 mesi, 1-3 anni, > 3 anni), stato civile (sposato-convivente/separato). È stata inserita la covariata “Problematiche psico-fisiche” (Tab 24). Per quanto riguarda lo PSI-SF le variabili indipendenti sono state: tipo di trapianto (autologo, allogenico da banca, allogenico da donatore familiare), genere del paziente (maschio/femmina), numero di fratelli (nessun fratello/ 1 fratello/ 2 o più fratelli), doppia intensificazione (no/sì), tempo di conoscenza della malattia prima del trapianto (< 1 mese, 1-6 mesi, 6-12 mesi, 1-3 anni, > 3 anni), stato civile (sposato-convivente/separato). Le covariate inserite sono state “Problematiche psico-fisiche”, “Complicanze acute” e le “Complicanze a lungo termine” (Tab. 25).

Possiamo notare come rispetto al questionario SF36 le madri percepiscano una peggiore qualità di vita per la scala “Limitazioni del ruolo dovuto a problemi di salute fisica” quando il figlio malato è l’unico figlio o quando la famiglia è composta da tre figli in totale, quando è minore il tempo di conoscenza della malattia e quando il trapianto è stato di tipo allogenico da familiare. Per quanto riguarda la scala “Limitazioni ruolo stato emotivo” vi è una correlazione tra peggiore percezione della QoL e minori giorni trascorsi dalla diagnosi al trapianto e quando questo è stato di tipo allogenico non familiare. Diversamente dalle madri i padri percepiscono una peggiore QoL in correlazione con le variabili indipendenti in scale differenti. Gli uomini tendono a riferire una peggiore “Salute Mentale” quando il figlio o è unico o quando sono più di due e se è sposato. Per quanto riguarda la “Salute Generale” la percezione è peggiore quando il proprio figlio è l’unico figlio, quando il tempo trascorso dalla diagnosi al trapianto rientra nella fascia 1-3 anni e quando c’è stato un autotrapianto.

Per quanto riguarda il questionario PSI-SF i padri presentano maggiori livelli di stress nella classe “Interazione Disfunzionale” nelle due covariate complicanze acute e a lungo termine e nella classe “Distress” quando è presente un solo figlio o tre figli e nella covariata complicanze acute.

Tab. 24: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicano la HRQL dei genitori mediante il questionario SF36

VD: scale SF36	N	VI	gdl	F	p	η_p^2	B	Medie marginali stimati (DS)						
Limitazioni ruolo salute fisica MD	37	Tipo di trapianto	2	27,21	.000	.886	1	Autotrapianto 91,73 (2,99)	Allogenico da banca 81,42 (2,56)		Allogenico da familiare 71,77 (4,37)			
		Numero di fratelli	2	4,46	.056	.561	.564	Figlio unico 80,43(3,95)	Un fratello 90,93 (2,54)	Due Fratelli 64,86 (6,55)	Quattro Fratelli 97,87 (10,53)			
		Tempo di conoscenza della malattia prima del trapianto	4	13,58	.002	.886	.992	<1 mese 14,31 (7,80)	1-6 mesi 82,38 (2,89)	6-12 mesi 92,00 (3,26)	1-3 anni 92,77 (4,62)	>3 anni 97,87(8,21)		
Limitazioni di ruolo stato emotivo MD	37	Tipo di trapianto	2	9,08	.006	.645	.912	Autotrapianto 125,48 (7,84)	Allogenico da banca 72,14 (6,32)		Allogenico da familiare 88,74 (10,73)			
		Tempo di conoscenza della malattia prima del trapianto	4	3,84	.038	.606	.702	<1 mese 47,78 (18,04)	1-6 mesi 81,40 (6,62)	6-12 mesi 96,64 (8,56)	1-3 anni 142,77 (10,85)	>3 anni 102,58 (18,55)		
Salute Mentale PD	37	Numero di fratelli	2	23,16	.000	.837	1	Figlio unico 70,77 (7,84)	Un fratello 104,6 (4,94)	Due Fratelli 70,81 (10,63)	Quattro Fratelli 60,02 (19,63)			
		Sposato-convincente/Separato	1	50,72	.000	.849	1	Separ.150,39 (10,29)			Spos-Conv. 73,67 (3,79)			
Salute Generale PD	37	Tipo di trapianto	2	4,52	.044	.501	.615	Autotrapianto 62,03 (6,09)		Allogenico da banca 70,00 (5,18)		Allogenico da familiare 125,57 (9,89)		
		Numero di fratelli	2	29,29	.000	.867	1	Figlio unico 59,53(7,99)	Un fratello 102,03 (4,87)	Due Fratelli 65,43 (9,35)	Quattro Fratelli 65,92 (18,75)			
		Tempo di conoscenza della malattia prima del trapianto	3	12,70	.001	.809	.991	<1 mese 67,85 (13,42)	1-6 mesi 99,06 (5,59)	6-12 mesi 65,49 (6,92)	1-3 anni 61,24 (8,97)	>3 anni 65,92(18,75)		

Tab. 25: Analisi ANCOVA per identificare i fattori socio-demografici e medici che predicono lo stress correlato al ruolo genitoriale mediante il questionario PSI-SF

VD: scale PSI-CF	N	VI	gdl	F	p	η_p^2	B	Medie marginali stimati (DS)			
Distress PD	37	Complicanze acute	1	16,25	.016	.803	.849	Media covariata Complicanze acute = 1.48			
		Numero di fratelli	2	8,70	.035	.813	.697	Figlio unico 28,48 (1,51)	Un fratello 22,64 (.89)	Due Fratelli 26,40 (2,45)	Quattro Fratelli 20,94 (4,24)
Interazione Disfunzionale PD	37	Complicanze acute	1	15,30	.060	.884	.549	Media covariata Complicanze acute = 1.48			
		Complicanze lungo termine	1	16,54	0.55	.892	.576	Media covariata Complicanze lungo termine = 1.44			

5 DISCUSSIONE

Secondo quanto presente in letteratura, questo è il primo studio in cui ci si propone di esplorare a tutto tondo e sotto molteplici punti di vista la condizione di salute, intesa come benessere fisico, mentale e sociale (WHO, 1948) di soggetti sopravvissuti ad HSCT in età pediatrica e degli altri attori coinvolti nella storia di malattia (genitori, fratelli).

Il campione che ha aderito alla proposta di studio è stato esiguo (48% dei soggetti contattati). Questo ci fa pensare quanto questa storia di malattia possa essere impattante anche a distanza di anni dalla sua acuzie.

Relativamente alla patologia di base, il campione esplorato appare rappresentativo delle frequenze di patologia riscontrabili in letteratura in età pediatrica (AIRTUM Working Group – AIEOP Working Group, 2012).

Rispetto al tipo di trapianto, il dato appare omogeneo rispetto a quanto riportato in età pediatrica in casistiche internazionali (Passweg et al., 2014). Nel campione studiato prevale il trapianto allogenico non familiare (da banca o cordone) (54%), che rappresenta il tipo di trapianto con maggiore incidenza di complicanze, segue l'autotrapianto (30%) e infine quello allogenico da familiare, considerato il meno a rischio.

Le famiglie di origine dei survivors sono composte prevalentemente da genitori conviventi/coniugati, che esprimono la loro soddisfazione verso i clinici per la modalità con cui hanno ricevuto informazioni mediche adeguate per sé stessi e per i propri figli (60%).

La maggior parte dei genitori ha dichiarato, mediante la scheda conoscitiva redatta ad hoc, di avere pensato a richiedere un sostegno psicologico per il figlio, e non per i fratelli o per loro stessi, sebbene in letteratura sia descritta una più alta incidenza di problematiche psicoemotive in survivors, fratelli e genitori.

Rispetto agli interventi psicologici descritti prima del trapianto, i genitori riportano un percorso di accompagnamento alla diagnosi e al trapianto nel 50% dei casi. Tale dato risulta esiguo rispetto a quanto proposto dalla letteratura (Ahomaki et al., 2014), che sottolinea la necessità di un percorso integrato medico-psicologico. Il dato emerso colpisce perché presso il Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Sezione TMO e DH Oncoematologico di Padova è prevista l'assistenza psicologica dedicata a tutti i pazienti; si ritiene ipotizzabile che l'assenza di un setting chiaro e definito possa indurre il paziente che si trova in uno stato di stress a non riconoscere la proposta di sostegno psicologico

degli operatori deputati, talora confondendolo con un sostegno informale o con un generico intervento assistenziale.

La metodologia di indagine delle possibili implicazioni psicoaffettive del trapianto di midollo in ex-pazienti, fratelli e genitori si è basata sull'utilizzo di testistica prevalentemente standardizzata. Si ritiene utile specificare la necessità procedurale di somministrare testistica standardizzata al fine di ottenere dati confrontabili con altre ricerche internazionali, ma non si considera possibile ritenere uno strumento, quale un questionario diagnostico, in grado di formulare una diagnosi clinica, per la quale è necessaria una più ampia valutazione specialistica. Si considera tale strumento utile come complemento diagnostico: per una valutazione quantitativa che permetta di misurare le condizioni patologiche di base, l'andamento clinico o la risposta ai trattamenti.

Al fine di indagare le possibili complicanze psicopatologiche nel campione, è stato quindi somministrato il test YSR ai survivors e parallelamente il test CBCL ai genitori.

I questionari YSR ottenuti presentano punteggi che superano i cut off normativi per patologia per i sintomi somatici (evidenti anche nella scala DSM-oriented), la presenza quindi di problematiche internalizzanti e la scala di competenze totali e sociali. Gli altri punteggi risultano sottosoglia. Interessante notare che il punteggio per PTSD non appare molto rilevante, contrariamente a quanto descritto in letteratura (Kazak et al., 2001). La presenza di una positività per l'item relativo ai sintomi somatici potrebbe essere legata a reali sequele somatiche a lungo termine del trattamento oppure a una riduzione della tolleranza al dolore come descritto in letteratura ((Pederson et al., 2000). Inoltre i survivors potrebbero sperimentare una sorta di timore anticipatorio legato alla loro precedente esperienza traumatica (Ahomäki et al., 2015), con preoccupazioni rispetto a possibili ricadute o alla salute futura (Bingen, 2012).

Nel confronto fra YSR dei survivors e del gruppo di controllo si conferma nei survivors esclusivamente una maggiore evidenza di sintomatologia ascrivibile all'area somatica.

Al questionario CBCL, emergono punteggi clinici significativi per competenze totali (49%), attività (22%), aspetti sociali e scolastici (10%) ad indicare una complessiva compromissione del funzionamento adattativo e sociale dell'ex paziente, per quanto rilevato dai genitori. I genitori descrivono nei figli sottoposti a HSCT problematiche psicopatologiche con sintomatologia ascrivibile prevalentemente a disturbi internalizzanti (somatoformi, ansia, umore), disturbi esternalizzanti (oppositivi ed aggressività), disturbi attentivi e della socializzazione. Rispetto all'incidenza di problematiche internalizzanti

(30%), vengono dati punteggi significativi per i disturbi affettivi e prevalentemente nell'area relativa ai disturbi somatici. Ad uno sguardo più approfondito, si rileva come lo strumento utilizzato (questionari di Achenbach) non appare utile alla distinzione tra effettivo dolore somatico e tendenza alla somatizzazione, da un lato ostacolando una più pulita interpretazione del dato, dall'altro rimarcando come in età evolutiva non sia possibile scindere nettamente le dimensioni della psiche e del soma cui la cura deve essere globalmente orientata. Nella scala DSM-oriented delle CBCL si osserva inoltre una debole positività per gli aspetti ossessivi (che risulta più marcata se si considerano anche i punteggi borderline, fino al 14%), possibili meccanismi di difesa attivati per fronteggiare le angosce di malattia e rilevati solamente dai genitori,.

In entrambi i questionari (YSR e CBCL) emerge che circa un terzo del campione evidenzia un valore clinico rispetto alle competenze totali, dato che potrebbe associarsi a una peggiore qualità di vita, come vedremo in seguito, e a difficoltà di evoluzione verso le più complete autonomie del soggetto, che resta perciò in qualche modo dipendente dal contesto familiare. Tale dato meriterebbe un approfondimento in futuri studi per capire quanto la ripercussione sulle competenze totali influenzi o abbia influenzato nei survivors il fisiologico processo di separazione-individuazione dell'adolescenza.

Dal confronto tra CBCL e YSR dei survivors emergono punteggi maggiori espressi da parte dei genitori, mentre gli adolescenti sopravvissuti appaiono maggiormente neganti. Va considerata la possibilità di un migliore adattamento del survivor alle seppur non ottimali condizioni di salute psicofisica, rispetto a un pari età, a fronte dell'esperienza di particolare sofferenza e limitazioni psicofisiche esperite con il trapianto.

Approfondendo le variabili legate alle CBCL appare interessante notare che i genitori appaiono maggiormente sensibili alla sintomatologia se questa è riportata dalla figlia femmina, se è stato effettuato un trapianto allogenico da donatore familiare, se il tempo intercorso dalla comunicazione della necessità del trapianto alla realizzazione dello stesso è stato più lungo e se si sono presentati elementi di tossicità.

Si riconosce quindi nei genitori il timore di una maggiore fragilità psicofisica dell'adolescente femmina, descritta in letteratura come maggiormente a rischio di sviluppare disturbi psicopatologici in caso di malattia oncologica e trapianto (Ahomaki, 2015), e preoccupano le conseguenze psicologiche dell'atto della donazione di midollo da parte di un membro interno della famiglia, per quanto questo possa costituire una valida risorsa in termini di alternativa medica (Meaghann SW et al., 2015). L'aspettativa di una

risoluzione del problema di salute che si contrae o dilata nel tempo dell'attesa del trapianto e la sofferenza fisica associata alla tossicità medica appaiono ai genitori rappresentare ulteriori elementi di rischio per il survivor.

La presenza di complicanze acute appare predire inoltre la comparsa di maggiore sintomatologia esternalizzante con aggressività o violazione delle regole, che può essere interpretata come risposta controagita, talora funzionale, contro la sofferenza legata alla patologia e al trapianto stesso che direttamente "aggredisce" il soggetto.

Osservando le scale sindromiche, i genitori rilevano sintomi ansiosi nelle figlie femmine che erano a conoscenza da meno tempo della necessità del trapianto, e sintomi depressivi in caso di latenze maggiori, verosimilmente a sottolineare l'importanza di un "giusto" tempo necessario per la rielaborazione di alcuni eventi durante la storia di malattia, in un continuum che va dall'ansia preparatoria alla reazione depressiva nei confronti della frustrazione di un'attesa non soddisfatta. Anche alle scale sindromiche, i disturbi dell'umore appaiono più rilevanti nei soggetti più "lontani" nel tempo dal trapianto, come se oltre alla reazione depressiva rispetto all'attesa prolungata, si osservasse anche una reazione depressiva nella rielaborazione a distanza dall'evento trapianto. Le lamentele somatiche vengono rilevate dai genitori prevalentemente in figli di minore età. Tale dato potrebbe essere giustificato da una maggiore richiesta di supporto da parte del bambino più piccolo e una migliore capacità di regressione dei piccoli, come anche da una maggiore disponibilità all'ascolto e alla tolleranza della regressione stessa del genitore verso il figlio più piccolo. La storia di una lunga degenza e di una doppia intensificazione sembrerebbero collegati a maggiori sintomi sociali, verosimilmente associato alla maggiori limitazioni concrete che questi survivors sperimentano nella relazione con i pari. Agli aspetti più prettamente emotivi, si associano inoltre sintomi di tipo inattentivo (si veda anche la scala sindromica Sluggish cognitive tempo), ad evidenziare come terapie, ospedalizzazione e limitazione del funzionamento possano avere un ruolo anche sugli aspetti cognitivi in età evolutiva in accordo con la letteratura (Bingen, 2012).

Anche nei dati raccolti dai survivors alla YSR, dopo analisi di correlazione con le variabili socio demografiche e mediche, si evidenzia come i sintomi depressivi appaiono legati a un maggiore tempo trascorso dopo il trapianto, ad indicare una posizione depressiva del soggetto reattiva e solo parzialmente disfunzionale, poiché non emergente nel confronto con lo stesso test sul campione appaiato di soggetti sani.

Il grado di accordo fra il questionario compilato dai genitori e dai survivors riguarda la condivisa rilevanza delle competenze totali, della sintomatologia somatica e dei problemi attentivi. Tale dato porta a considerare come una valutazione sia più omogeneamente condivisibile fra genitori e figli rispetto a problematiche apparentemente concrete e più facilmente "misurabili" come le competenze totali, l'attenzione, i disturbi somatici; mentre sia meno possibile rispetto alla lettura simile della sintomatologia psicopatologica, che appare più intensa per i genitori (maggiori preoccupazioni verso il figlio? maggiori proiezioni sul figlio?), e meno riconosciuta dal survivor, come sopra descritto.

La maggior parte dei survivors ha almeno un fratello (52%), il resto del campione si divide equamente fra figli unici e fratri maggiori uguali a 2. Un fratello è stato donatore nel 13,5% del campione, nel 60% di questi il donatore è stato il fratello minore secondogenito. Al questionario CBCL vengono assegnati per il "1° fratello" punteggi significativi prevalentemente nell'area relativa ai disturbi somatici e dell'umore, che si riflettono poi nella scala dei problemi internalizzanti; emerge inoltre punteggio clinico significativo alla scale orientate secondo DSM-IV per comportamenti oppositivi. Per il "2° fratello" viene assegnato punteggio significativo nell'area relativa ai disturbi d'ansia. Risulta una maggiore compromissione psicopatologica nei fratelli più vicini al survivor, in cui si riscontra una prevalente sintomatologia somatica, come già descritto del resto anche nei survivors alla CBCL e alla YSR. Potremmo interrogarci sul valore attribuito al sintomo somatico dai genitori così duramente colpiti da una patologia grave di un figlio, o piuttosto potremmo chiederci quanto la somatizzazione diventi una possibile espressione di un disagio psichico in adolescenti che hanno assistito in modo più o meno diretto al trapianto e alle conseguenze fisiche del trapianto stesso in un fratello. Sembra profilarsi inoltre l'ipotesi che più i fratelli sono lontani per genitura, minore risulta la ricaduta psicoaffettiva post HSCT sulle loro vite, verosimilmente per una sorta di maggiore distanza affettiva e di minore coinvolgimento. Il campione dei fratelli donatori è risultato troppo piccolo per analizzare possibili inferenze statistiche ($n=5$), eventuali studi futuri con implementazione di tale campione potranno permetterne una migliore caratterizzazione.

Approfondendo la risultanza della correlazione fra le variabili mediche e i dati emersi alla CBCL sui fratelli, appare interessante notare che i genitori appaiono maggiormente sensibili alla sintomatologia somatica rilevata se è stato effettuato un trapianto allogenico da donatore familiare, se la degenza in TMO è stata più lunga e in caso di maggiore età della madre che compila il test. Si riconosce pertanto come il trapianto allogenico da

familiare e un lunga degenza in TMO abbiano un maggiore impatto sull'emersione di problematiche psicopatologiche nei fratelli; la maggiore età della madre che risulta significativa solo in questa correlazione, potrebbe far riflettere sulla difficoltà della madre meno giovane nella gestione della cura di figli collocati in contesti diversi e in situazione di malattia, verosimilmente riprendendo il dato che emerge al test PSI rispetto alla limitazione del ruolo relata a problemi di salute.

I fratelli con migliori competenze complessive alla CBCL sono i primogeniti di due, tale dato induce a pensare che, secondo il percepito dei genitori, l'aver vissuto l'esperienza del trapianto solo in un periodo della propria vita permette al fratello primogenito di riuscire a sviluppare più integralmente ed adeguatamente le proprie competenze. Approfondendo le variabili legate alle QoL appare interessante notare che i genitori riferiscono una peggiore qualità di vita del fratello se è stato effettuato un trapianto allogenico da donatore familiare, se la degenza in TMO è stata più lunga e in caso di survivor secondogenito e unico fratello. Il trapianto allogenico da donatore familiare e la più lunga degenza in sezione trapianti appaiono influenzare negativamente l'emergere di problematiche psicopatologiche nei fratelli e una peggiore qualità di vita negli stessi (prevalentemente per difficoltà scolastiche ed emotive). Nel nostro campione anche il questionario PedsQL (compilato dai genitori sui fratelli) conferma una condizione più disagiata per il primo fratello.

Relativamente alla HRQL, lo scopo dello studio verteva sulla valutazione dell'accordo tra quanto percepito dai genitori, dal bambino sopravvissuto ed eventualmente dai suoi fratelli. I punteggi più bassi di QoL si riscontrano sia per i genitori che per i ragazzi nella scala riferita alla scuola, sulla quale incide molto l'assenza per malattia o procedure mediche. Genitori e survivors non sono in accordo relativamente a quanto percepito nell'area fisica (i survivors percepiscono una migliore qualità della vita) e nell'area emotiva percepita dai survivors come maggiormente compromessa.

Relativamente all'area fisica, il test evidenzia la possibilità che alcune attività quotidiane (incluse alcune autonomie) possano essere "un problema" per il soggetto esaminato. Una migliore qualità di vita riferita dai survivors torna ad essere attribuibile ad una tendenza alla negazione della disabilità da parte degli ex-pazienti; non è possibile non considerare anche il bisogno narcisistico di questi soggetti di presentare attraverso le risposte al test un'immagine funzionante e performante di sé.

La scala emotiva della PedQL esplora invece la possibilità che possa essere “un problema” un particolare stato d’animo, “il sentirsi triste, arrabbiato o spaventato”, per esempio. Relativamente a questa dimensione il percepito dei genitori appare migliore rispetto ai figli; si evidenzia la necessità di riconoscere la differenza fra il costrutto di base valutato alla CBCL e alla QoL: in quest'ultimo questionario si indaga la considerazione che il soggetto fa rispetto alla manifestazione delle proprie emozioni e non rispetto alla frequenza di sintomatologia problematica. Si conclude per un rilievo di difficoltà del genitore nella comprensione dello stato di salute emozionale dei figli, come noto, in particolar modo in adolescenza (età media del nostro campione 15 anni).

Nel presente studio viene pertanto riconsiderato quello che la letteratura definisce come “proxy problem” (Varni et al., 2007), ovvero la discordanza tra HRQL percepita dal sopravvissuto e quanto percepito dai suoi genitori, nel nostro campione discordanza limitata alle problematiche emotive e dell’attività fisica.

Nelle altre aree esplorate, il questionario evidenzia un accordo contrariamente alla letteratura più recente (Schulte et al., 2016), che tuttavia potrebbe essere giustificato da un maggiore periodo di tempo che i genitori passano a contatto con il bambino sopravvissuto, dalla diagnosi alla conclusione del trattamento (Schulte et al. 2016).

La concordanza fra genitori e figli al test di Achenbach appare maggiore nella valutazione dei fratelli, rispetto a quella dei survivors; mentre appare più soddisfacente la correlazione fra la QoL compilata dal genitore e QoL compilata dal survivor; tale dato potrebbe essere descritto come “concordanza inversa”: accordo CBCL-YSR migliore per i figli sani (fratelli), accordo genitore –survivor migliore alla QoL. Il disaccordo all’Achenbach induce a riflettere sull’emergere di una visione peggiorativa del genitore verso il figlio malato rispetto alle problematiche psico-emotive, come sopra ipotizzato, mentre il buon accordo della QoL nel caso del survivor appare riconducibile alla vicinanza di esperienze e limitazioni di genitori e figli nel percorso di cura e nelle valutazioni di aspetti più concreti richiesti prevalentemente al QoL.

Saranno necessari ulteriori studi relativi alla HRQL, finalizzati a sviluppare migliori interventi che tengano in considerazione l’aspetto familiare, in accordo con Schulte et al., 2016.

I test somministrati per i genitori avevano lo scopo di valutare la qualità di vita percepita dagli stessi (SF-36) e la presenza di eventuali sistemi relazionali genitori-bambino

stressanti e quindi a rischio di comportamenti disfunzionali del genitore o del bambino (PSI-SF).

Nei genitori che hanno partecipato allo studio è stata evidenziata nelle madri una percezione della qualità di vita peggiore e un maggiore grado di stress rispetto ai padri. Le madri tendono alla somatizzazione e alla limitazione delle relazioni sociali, mentre i padri avvertono una maggiore compromissione del proprio stato di benessere psichico e riconoscono, inoltre, una più negativa ricaduta nella relazione con il bambino. Lo stato di stress viene segnalato maggiormente dalle madri, ma entrambi i genitori segnalano una difficoltà di interazione con il bambino, percepito come bambino difficile dal 32% delle madri e dal 19% dei padri. Questi dati consentono una riflessione sull'effetto che il trapianto può avere non solo sui singoli attori coinvolti, ma anche nella relazione fra gli stessi, evidenziando in un terzo del nostro campione una ricaduta dell'esperienza del trapianto sull'attacco all'immagine del figlio.

I risultati a questi test sono stati considerati in relazione alla composizione del nucleo familiare e all'esperienza del trapianto. E' emerso che le madri percepiscono una particolare limitazione del ruolo dovuta a problemi di salute fisica nel caso in cui il figlio sottoposto a trapianto sia figlio unico o abbia più di due fratelli, in caso di trapianto allogenico da familiare e in caso di minor tempo intercorso fra la diagnosi e il trapianto. Limitazioni del ruolo e dello stato emotivo erano invece correlate a una peggiore qualità di vita percepita, a trapianto allogenico non familiare a un minor tempo intercorso fra la diagnosi e il trapianto. Si evidenziano perciò i seguenti dati rispetto allo stress e alla qualità di vita delle madri: avere due figli appare un fattore protettivo, il tempo limitato fra la diagnosi e il trapianto appare avere un ruolo sfavorevole.

Rispetto ai padri si osserva una maggiore correlazione fra una bassa percezione della propria salute mentale e l'averne un figlio unico o tre figli, nonché l'essere coniugati. Rispetto alla salute generale, i padri appaiono più sofferenti in caso di figlio unico, tempo intercorso fra la diagnosi e il trapianto compreso fra 1 e 3 anni e in caso di autotrapianto. L'interazione disfunzionale risulta rilevante nei padri in caso di maggiori complicanze acute e croniche, e le complicanze acute influenzano anche il distress percepito dai padri, così come l'averne un figlio unico. Sembra delinearci per i padri una particolare sofferenza psichica in caso di figlio unico survivor che ha affrontato un maggior grado di complicanze acute e a lungo termine.

Lo stato di malattia del figlio sembra ripercuotersi maggiormente sulla percezione della madre del proprio ruolo e sul suo stato emotivo, mentre influenza il distress del padre solo di fronte alle complicanze mediche più gravi e durature. Per entrambi i genitori avere un solo figlio risulta sfavorevole per il maggiore investimento del genitore sull'unico bambino malato, che rimanda alla profonda ferita narcisistica dell'ideale del figlio, al vissuto di impotenza e di procreazione fallace, al crollo degli investimenti progettuali. Altrettanto la famiglia numerosa con più di due figli incide sullo stress e sulla qualità di vita del genitore, che si trova a sperimentare stati emotivi ambivalenti fra il desiderio e bisogno di cura del figlio malato e l'accudimento necessario ai figli sani. Le madri risentono di un attacco al proprio ruolo per la limitazione alla possibilità di cura del figlio, limitazione determinata dalla malattia stessa, dal ricovero, dalla necessità di affidare il proprio figlio alle cure dei sanitari. Per i padri, a differenza delle madri, appare più stressante affrontare le complicanze mediche severe, a fronte delle quali si ipotizza il genitore viva un profondo senso di impotenza rispetto al proprio desiderio di dare risposte concrete e risolutive alle situazioni complesse familiari. I padri segnalano inoltre un peggior stato di salute mentale nel caso di stato civile coniugato, come riscontrato in letteratura (Virtue et al., 2014); tale correlazione potrebbe rappresentare un maggiore stress del ruolo quando questo è simbolicamente connotato con il vincolo matrimoniale, vincolo che potrebbe determinare un maggiore senso di responsabilità e un non conscio limite alla fuga psichica. Il fattore tempo viene vissuto diversamente per i due genitori: il padre riferisce maggiore stress in caso di tempo maggiore fra la diagnosi e il trapianto, perchè teso a cercare una soluzione rapida e concreta delle difficoltà; la madre invece soffre nella situazione di timing inferiore fra diagnosi e trapianto, verosimilmente per una maggiore capacità a tollerare l'attesa (caratteristica arcaicamente determinata) e per un bisogno di tempi differenti di elaborazione psichica. Anche per i genitori identificare il "giusto tempo" fra la diagnosi e il trapianto sembra dirimente per il proprio stato di salute psico-fisica; spesso questo tempo è arbitrario e legato a fattori esterni non controllabili, ma verosimilmente potrebbe rappresentare una finestra di sostegno ed accompagnamento medico e psicologico molto importante.

6 CONCLUSIONI

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di incrementare le conoscenze in merito alle implicazioni psicoaffettive a lungo termine nei sopravvissuti a HSCT e loro familiari, attraverso un assessment principalmente quantitativo. Lo studio ha indagato la presenza di psicopatologia e la qualità di vita in soggetti sottoposti a HSCT e nei loro fratelli, nonché ha analizzato la presenza di sistemi relazionali genitori-bambino stressanti e la qualità di vita nei genitori. Il campione era composto da 37 famiglie seguite presso la Clinica Oncoematologica di Padova ad almeno 5 anni dal trapianto.

Lo studio ha portato all'evidenza di psicopatologia nei survivors e nei fratelli, in particolar modo secondo le percezioni dei genitori. I risultati suggeriscono la presenza di percezioni discordanti relativamente alle aree psicologiche esplorate tra genitori e survivor con una percezione peggiore da parte dei genitori. I genitori descrivono nei figli sottoposti a HSCT problematiche psicopatologiche con sintomatologia ascrivibile prevalentemente a disturbi internalizzanti (somatoformi, ansia, umore), disturbi esternalizzanti (oppositivi ed aggressività), disturbi attentivi e della socializzazione, mentre i survivors stessi riferiscono prevalentemente disturbi internalizzanti e, se confrontati con un gruppo di controllo di soggetti sani appaiati per età e sesso, si evidenziano esclusivamente problematiche di somatizzazione. La qualità di vita indagata nei survivors appare altresì compromessa in alcune aree (scuola, area fisica ed emotiva), in parziale accordo con quanto rilevato dai genitori. Rispetto alla QoL, i genitori riportano un funzionamento emotivo del sopravvissuto migliore a fronte di un peggiore funzionamento fisico.

Per i fratelli dei survivors è stata evidenziata la presenza di limitata psicopatologia (sintomatologia somatica) e una peggiore qualità di vita nei fratelli più vicini per genitura al familiare malato e sottoposto a HSCT.

I dati emersi hanno indotto la formulazione di alcune ipotesi sul valore della sintomatologia somatica nei survivors a HSCT e nei loro familiari.

Nei genitori che hanno partecipato allo studio è stata evidenziata nelle madri una percezione della qualità di vita peggiore e un maggiore grado di stress rispetto ai padri. Madri e padri percepiscono diversamente il proprio distress, ma il fatto di avere due figli appare rappresentare in modo omogeneo un fattore protettivo. Le madri tendono alla somatizzazione e alla limitazione delle relazioni sociali, mentre i padri avvertono una maggiore compromissione del proprio stato di benessere psichico e riconoscono, inoltre,

una più negativa ricaduta nella relazione con il bambino. L'analisi di tali dati e delle correlazioni con le variabili mediche e della composizione familiare ha permesso di riflettere su diversi funzionamenti di madri e padri di fronte all'esperienza del trapianto di midollo.

Rispetto alle variabili mediche, alla luce delle analisi di correlazione dei dati raccolti, risultano particolarmente implicate nello sviluppo di problematiche psicoaffettive e di ricadute sulla qualità di vita a distanza dal trapianto le seguenti variabili: il trapianto allogenico da familiare, il tempo trascorso fra la comunicazione del trapianto e il trapianto stesso, la durata della degenza in TMO, l'intensità della sofferenza fisica esperita espressa dalle complicanze acute e a lungo termine.

Saranno necessari ulteriori studi per approfondire la discordanza tra le percezioni e infine migliorare l'outcome e la cura dei pazienti pediatrici sottoposti ad HSCT e delle loro famiglie. Estendere l'assessment dello studio a tutti i soggetti che andranno incontro a HSCT potrebbe guidare nell'identificazione di un intervento psicologico-psichiatrico precoce per i soggetti a maggiore rischio di sequele psicopatologiche. I risultati descritti suggeriscono la necessità, in accordo con la letteratura, di estendere la presa in carico psicologico-psichiatrica nei soggetti sottoposti a HSCT e loro familiari anche nel lungo termine.

.

7 BIBLIOGRAFIA

Abidin RR, EdD. Parenting Stress Index™, Fourth Edition (PSI™-4).

Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms and Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth and Families, 2001.

Achenbach TM, McConaughy SH. Empirically based assessment of child & adolescent psychopathology (2nd ed.). Thousand Oaks, 1997, CA: Sage.

Ahomäki R, Gunn ME, Madanat-Harjuoja LM, et al. Late psychiatric morbidity in survivors of cancer at a young age: A nationwide registry-based study. *Int J Cancer* 2015;1;137(1):183-92. DOI: 10.1002/ijc.29371.

AIRTUM Working Group– AIEOP Working Group. Italian cancer figures-Report 2012. Cancer in children and adolescents. *Epidemiologia e prevenzione* 2013; anno 37; suppl.1

Alby N, Alby JM. L'intervention psychologique dans un centre de recherche et de traitement d'hématologie. *Psychiatrie de l'Enfant*, 1971; XIV, 2.

Alby N, Alby JM. Le médecin et l'enfant qui va mourir, in: *L'enfant dans la famille*. Antony EJ, Koupemikl eds, Masson & Cie publ, Paris, 1974; vol. 2, pp 121-130.

Alderfer MA, Long KA, Lown EA, et al. Psychosocial adjustment of siblings of children with cancer: a systematic review. *Psychooncology*. 2010 Aug;19(8):789-805. doi: 10.1002/pon.1638.

Alonso J, Ferrer M, Gandek B, et al., Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. IQOLA Project Group. *Qual Life Res*. 2004 Mar;13(2):283-98.

Armstrong, C., S.M. Pollock-BarZiv, J. Doyle et al. A Prospective Comparison of Self Reported Quality of Life of Children and Their Parents After Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, February 2012, Volume 18, Issue 2, S287.

Barrera M, Atenafu E, Pinto J. Behavioral, Social, and Educational Outcomes After Pediatric Stem Cell Transplantation and Related Factors. *Cancer*; 2009, 115, 880–9.

Bessel AG. Children surviving cancer: psychosocial adjustment, quality of life, and school experiences. *Except Child*. 2001;67:345–359.

Bingen K, Schroedl RL, Anderson L, et al. A multimethod assessment of psychosocial functioning and late effects in survivors of childhood cancer and hematopoietic cell transplant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012 Jan;34(1):22-8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182281f8e.

Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.

Casella S., Pozziani G., (2016): La Costruzione Del Legame: Riconoscersi Ricordando, In "Pensare In Gruppo La Maternità E La Paternità Interiori", Contrappunto, n°54, in corso di stampa, Firenze.

Casella S., Zannato T., Grisolia G., et al. Trapianto d'organo e identità corporea in adolescenza. In Condini A., Doninotti E., (a cura di) *Problemi clinici e supporti psicologici per gli adolescenti*, 203-206, Ist. Cortivo publ. 1997.

Cattelan C, Zerbinati L, Grisolia G, Perini C, Rampazzo M, Casella S, Zannato T, *Aspetti psicologici dei trapianti d'organo in età evolutiva .Relazione Convegno "Da Paziente a Persona nel nuovo ospedale" Aprile 1996 -Padova.*

Cattelan C., Zerbinati L., Grisolia G., Apollonio M.G., Rampazzo M., Casella S., Zannato T.; Quando il paziente è bambino. In Rupolo G., Poznanski C., *Psicologia e Psichiatria dei trapianti d'organo* 157-165, Masson, Milano, 1999, pag. 157-165

Cattelan C., Mira M., Baldan L., Minardi L.; L'esperienza del trapianto nel bambino e nell'adolescente. In Maffei G., *Ospitare l'intruso: i trapianti d'organo*, Ed. ETS, Pisa, 2002. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life, 2012. www.cdc.gov/hrqol/. Accessed July 18, 2015.

Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life, 2012. www.cdc.gov/hrqol/. Accessed July 18, 2015.

Chang G, Ratichek SJ, Recklitis C, et al. Children's psychological distress during pediatric HSCT: parent and child perspectives. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Feb;58(2):289-96. DOI: 10.1002/pbc.23185.

Chang PC, Yeh CH. Agreement between child self-report and parent proxy-report to evaluate quality of life in children with cancer. *Psychooncology* 2005;14:125–134.

Clarke SA, Eiser C, Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*; 2008, 42, 73–82.

Clerici CA, Ferrari A, Massimino M et al. I problemi psicologici dei pazienti guariti da un tumore in eta' pediatrica. Quaderni di pediatria. Vol. 2, N° 3, 2003. XXX Congresso nazionale AIEOP. Verona, 14 –16 novembre 2003. Pag. 202 –203.

Cohen S, Herbert TB, Health psychology: psychological and physical disease from the perspective of human psychoimmunology. Annual Review of Psychology, 1996; 47: 113-142.

De Ajuriaguerra A, Marcelli D : Psicopatologia del bambino, Ed. Masson, 1984

De Groot, A., Koot, H. M., & Verhulst, F. C. (1994). Cross-cultural generalizability of the Child Behavior Checklist cross-informant syndromes, Psychological Assessment, 6, 225-230

Di Cagno I, Rovetto F, Le malattie croniche e mortali dell'infanzia. L'angoscia di morte. Il pensiero scientifico editore, Roma 1980, pag. 01-25

Ebesutani C, Bernstein A, Martinez JI, et al. The youth self report: applicability and validity across younger and older youths. J Clin Child Adolesc Psychol 2011;40(2):338-46. DOI: 10.1080/15374416.2011.546041

Eiser C, Morse R., The measurement of quality of life in children: past and future perspectives, J Dev Behav Pediatr. 2001 Aug;22(4):248-56.

Essig S, Li Q, Chen Y, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol 2014;15(8):841-51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7

Felder-Puig R, di Gallo A, Waldenmair M; Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stemcell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. Bone Marrow Transplantation, 2006, 38, 119–126

Filippini F. IL trapianto di organi: un simbolo. Da "Ospitare l'intruso: i trapianti d'organo", Psicoanalisi e Metodo II, 2002; 15-29

Freud A:L 'influsso della malattia fisica sulla vita psichica del bambino (1930). In: Opere 1922-1944. Boringhieri, Torino, 1978, 1, pp 133-148.

Freud S. (1899) L'interpretazione dei sogni, in Opere, ed. diretta da C.L. Musatti, Bollati Boringhieri, Torino

Freud S. (1922) L'io e l'Es, in Opere, ed. diretta da C.L. Musatti, Bollati Boringhieri, Torino 2003, pag. 482-490

Frigerio A1, Vanzin L, Pastore V, et al. The Italian preadolescent mental health project (PrISMA): rationale and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2006;15(1):22-35.

Gaddini E. (1981) Note sul problema mente corpo. In *Scritti*. Raffaello Cortina Editore, Milano 1989, pag. 470-501

Gorla G, Lorenzi P, Pela I, Terni M: Malattia cronica e trapianto renale nell'adolescenza: uno studio clinico. *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva*, 1991; 11,2: 115-123

Grotstein J. S. "Mens Sane in Corpore Sano": The Mind and Body as an "Odd Couple" and as an Oddly Coupled Unity. *Psychoanalytic Inquiry*, 1997, 17: 204-222

Kazak A, Alderfer M, Rourke M, et al. Posttraumatic stress in survivors of childhood cancer and mothers. *J Clin Psychol Med Settings*. 2001;8:307–323.

Hamidah A, Sham Marina M, Tamil AM, et al. Parental reports of behavioural outcome among paediatric leukaemia survivors in Malaysia: a single institution experience. *Trop Med Int Health* 2014;19(10):1177-84. DOI: 10.1111/tmi.12358.

Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life.; Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.

Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS., Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* 2013 Feb 6.

Holmbeck GN, Thill AW, Bachanas P, et al. Evidence –based assessment in pediatric psychology: measures of psychosocial adjustment and psychopathology. *J Pediatr Psychol.* 2008; 33: 958-980.

Houtzager B A, Grootenhuis M A, Hoekstra-Weebers J E H M, Last B F. One month after diagnosis: Quality of life, coping and previous functioning in siblings of children with cancer. *Child: Care, Health and Development* 2005;31(1):75-87.

Hsu DT : Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2005; 9 :416-421.

- Ivanova MY, Dobrean A, Dopfner M et al. Testing the 8-syndrome structure of the child behavior checklist in 30 societies. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2007 Jul-Sep;36(3):405-17.
- Jacobsen PB, Jim HSL, Consideration of quality of life in cancer survivorship research, *Cancer Epidem Biomar*. 2011; 20:2035–2041.
- Judd D. (1994), *La malattia incurabile nel bambino*. Problemi di psicoterapia, Liguori ed., Genova.
- Kazak A, Alderfer M, Rourke M, et al. Posttraumatic stress in survivors of childhood cancer and mothers. *J Clin Psychol Med Settings*. 2001;8:307–323.
- Khera N, Storer B, Flowers MED et al. Nonmalignant Late Effects and Compromised Functional Status in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30:71–77. [PubMed: 22147737]
- Leung P.W.L., Kwong S.L., Tang C.P., Ho T.P., Hung et al., Test-retest reliability and criterion validity of the Chinese version of CBCL, TRF, and YSR, *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Sep;47(9):970-3.
- Levi RB. Quality of life in childhood cancer: meaning, method and missing pieces. In: Brown RT, ed. *Comprehensive Handbook of Childhood Cancer and Sickle Cell Disease: A Biopsychosocial Approach*. NY: Oxford University Press; 2006: 170–188.
- MacLeod KD, Whitsett SF, Mash EJ et al. Pediatric sibling donors of successful and unsuccessful hematopoietic stem cell transplants (HSCT): a qualitative study of their psychosocial experience. *J Pediatr Psychol*. 2003 Jun;28(4):223-30.
- Manne S, DuHamel K, Ostroff J, et al; Anxiety, Depressive, and Posttraumatic Stress Disorders Among Mothers of Pediatric Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation; *Pediatrics* 2004;113;1700-1708.
- Marcelli D: Il bambino e il mondo medico, in “Psicopatologia del bambino” Guareschi Cazzullo a eds, Masson publ, Milano, 1984. Ultima edizione, 1999: 475-485
- McCaffrey CN. Major stressors and their effects on the well-being of children with cancer. *J Pediatr Nurs* 2006;21(1):59-66. DOI: 10.1016/j.pedn.2005.07.003
- McDougall J, Tsonis M. Quality of life in survivors of childhood cancer: a systematic review of the literature (2001–2008). *Support Care Cancer*. 2009;17:1231–1246.

Meaghann SW, Douglas SD, et al. The Epidemiology, Experience, and Ethics of Sibling Donors of Stem Cells. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology (JAYAO)*, Online: July 31, 2015

Michel G, Rebholz CE, von der Weid NX, et al. Psychological distress in adult survivors of childhood cancer: the Swiss Childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol* 2010 Apr 1;28(10):1740-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4534.

Mosher CE, Redd W, Rini C, Burkhalter JE, DuHamel KN; Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*; 2009, 18, 113–127.

Nelson AS, Ashton LJ, Vajdic CM, et al. Second cancers and late mortality in Australian children treated by allogeneic HSCT for haematological malignancy. *Leukemia* 2015;29(2):441-7. DOI: 10.1038/leu.2014.203.

Nevins T.: Non-compliance and its management in teenagers. *Pediatr Transplant*, 2002; 6: 475-479.

Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N; Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. *Bone Marrow Transplantation*; 2010, 45, 1134–1146.

Paninzon F. (a cura di) *Principi e pratica di Pediatria* Monduzzi Editore, Milano 2005, pag. 469-477

Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):744-50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):476-82. DOI: 10.1038/bmt.2014.312.

Pederson C, Parran L, Harbaugh B. Children's perceptions of pain during 3 weeks of bone marrow transplant experience. *J Pediatr Oncol Nurs* 2000 Jan;17(1):22-32.

Phipps S. Reduction of distress associated with paediatric bone marrow transplant: complementary health promotion interventions. *Pediatr Rehabil.* 2002 Oct-Dec;5(4):223-34.

Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.

Pozziani G., Canetta E., Sinatora F. : “Comunicare al bambino in attesa di trapianto”. In “Il silenzio non è d’oro”, Autori vari, Piccin, Padova 2011.

Raimbault G: Il bambino e la morte. La Nuova Italia, Firenze, 1978.

Reulen RC, Zeegers MP, Jenkinson C, et al. The use of the SF-36 questionnaire in adult survivors of childhood cancer: Evaluation of data quality, score reliability, and scaling assumptions. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:77

Rubnitz JE., How I treat pediatric acute myeloid leukemia *Blood*. 2012 Jun 21;119(25):5980-8.

Rueegg CS, Gianinazzi ME, Rischewski J et al. Health-related quality of life in survivors of childhood cancer: The role of chronic health problems. *J Cancer Surviv* 2013;7:511–522.

Sanders J E, Hoffmeister P A, Storer B E, et al; The Quality of Life of Adult Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplant. *Bone Marrow Transplant.*, 2010, 45(4): 746–754.

Schechter T, Pole JD, Darmawikarta D, et al. Late mortality after hematopoietic SCT for a childhood malignancy. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(10):1291-5. DOI: 10.1038/bmt.2013.64.

Schulte F1,2, Wurz A3, Reynolds K4,5, Strother D1,2, Dewey D6,7. Quality of Life in Survivors of Pediatric Cancer and Their Siblings: The Consensus Between Parent-Proxy and Self-Reports. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):677-83. doi: 10.1002/pbc.25868. Epub 2016 Jan 6.

Schultz KA, Ness KK, Whitton J, et al. Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2007 Aug 20;25(24):3649-56. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2486.

Seitz DC, Besier T, Debatin KM, et al. Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. *Eur J Cancer* 2010 Jun;46(9):1596-606. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.001.

Serrano-Ikkos E, Lask B, Whitehead B : Psychosocial morbidity in children, and their families, awaiting heart or heart-lung transplantation. *Journal of Psychosomatic Research*, 1997; 42 ,3 : 253-260.

Smith MA, Seibel NL, Altekrose SF, Ries LAG, Melbert DL, O'Leary M, Smith FO, Reaman GH. Outcomes for children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28:2625–2634.

SmithWilder A, BellizziMK, Zebrack B, Chen WV, NealeVictoria A, Hamilton SA, Shnorhavorian M, Lynch FC. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the adolescent and young adult health outcomes and patient experience study. *J Clin Oncol* 2013;31:2136–2145.

Stam H, Grootenhuis MA, Caron HN, et al. Quality of life and current coping in young adult survivors of childhood cancer: positive expectations about the further course of disease were correlated with better quality of life. *Psychooncology*. 2006; 15:31–43

Stern D. N. (1985) *Il mondo interpersonale del bambino*. Tr. It. Bollati Boringhieri, Torino 2004

Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering Care to Long-Term Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3746–3751. [PubMed: 23008296]

Taylor S.C. (1980), Sibling needs a plan of care too, *Pediatric Nursing*, 6, pp.9-13.

Tillery R, Long A, Phipps S. Child perceptions of parental care and overprotection in children with cancer and healthy children. *J Clin Psychol Med Settings*. 2014 Jun;21(2):165-72. doi: 10.1007/s10880-014-9392-5.

Trapanotto M, Giorgino D, Zulian F, et al., The Italian version of the PedsQL in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2):373-80.

Tremolada, M., Bonichini, S., Pillon M. (2012). Psychological Health and Adjustment of Families of Children Who Undergo Hematopoietic Stem Cell Transplantation In W. G. Montgomery and H. I. Burton (Eds.), *Hematopoietic Stem Cells: New Research*. New York: Nova Science Publishers, ISBN: 978-1- 62257-468-1, pp. 97-106.

Vannatta K, Zeller M, Noll RB, Koontz K. Social functioning of children surviving bone marrow transplantation. *J Pediatr Psych* 1998;23(3):169-78.

Varni JW1, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002 Apr 1;94(7):2090-106.

Varni JW1, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Jan 3;5:2.

Virtue SM, Manne SL, Mee L et al. Psychological distress and psychiatric diagnoses among primary caregivers of children undergoing hematopoietic stem cell transplant: an examination of prevalence, correlates, and racial/ethnic differences. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Nov-Dec;36(6):620-6. 2014 Sep 3.

Vrijmoet-Wiersma C.M.J., R. M. Egeler, H. M. Koopman, et al; Parental stress before, during, and after pediatric stem cell transplantation: a review article; *Support Care Cancer*, 2009, 17:1435–1443.

Vrijmoet-Wiersma CMJ, Egeler RM, Koopman HM, et al; Parental stress and perceived vulnerability at 5 and 10 years after pediatric SCT; *Bone Marrow Transplantation*, 2010, 45, 1102–1108.

Wiener J.M. (1977), Reaction of the family to the fatal illness of a child, In *The Family in mourning: a guide for health professionals*, Hollingsworth C.E., Pasnau R.O. (a cura di), Grune and Stratton, New York, pp.87-101

Wiener LS, Steffen-Smith E, Fry T, et al..Hematopoietic stem cell donation in children: a review of the sibling donor experience *J Psychosoc Oncol* 2007;25 (1):45-46

Wiener LS, Steffen-Smith E, Battles HB, et al.; Sibling stem cell donor experiences at a single institution. *Psychooncology*. 2008 Mar;17(3):304-7.

Wingard JR. Functional ability and quality of life of patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 14(Suppl 4):S29–33. [PubMed: 7728121]

Winnicott D.W. (1968), *La famiglia e lo sviluppo dell'individuo*, Armando, Roma.

Winnicott D.W. (1974), *Sviluppo affettivo e ambiente*. Armando, Roma.

Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):435-46. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2541.

8. ABBREVIAZIONI

HSCT Hematopoietic Stem Cell Transplantation

GvHD Graft versus Host Disease

CBCL Child Behaviour Checklist

YSR Youth Self Report

PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory

SF-36 Short Form 36

PSI Parenting Stress Index

QoL, QdV Quality of Life, Qualità della Vita

HRQL Health-related Quality of Life

PTSD Post Traumatic Stress Disorder

CSE cellule Staminali Ematopoietiche

PBSC Cellule Staminali del Sangue Periferico

TCSE trapianto di cellule staminali emopoietiche

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

TMO Trapianto Midollo Osseo