

## Appunti per una nuova rubrica

DANTE BARONCIANI

Unità Operativa di Patologia Neonatale, Ospedale di Lecco

### QUALCHE RIFLESSIONE SUL PASSATO

Un grande epidemiologo, Archibald Cochrane, scriveva: «Gli screening medici divennero di moda negli anni '50 ma sfortunatamente la professione medica li trasformò in un pasticcio trascurando la valutazione dei risultati (...) ci fu quasi un'epidemia di screening per qualsiasi disturbo, dall'anemia al cancro».

Credo che una possibile spiegazione al determinarsi di questa "epidemia" possa trovarsi in tre ipotesi, tra loro non mutuamente esclusive.

#### Ipotesi sociologica

Negli anni '70 si è fatta grande confusione attorno al termine "prevenzione" e ai possibili effetti che la stessa avrebbe potuto determinare in termini di sanità pubblica. Il non aver preso piena coscienza che una lettura lineare del nesso di causa, come determinante della malattia, non rappresentava una risposta adeguata al modello multifattoriale e complesso che stava alla base della patologia, ha fatto sì che siano state riposte eccessive speranze su singoli interventi di prevenzione. D'altra parte la confusione riguardava, come affermava con forza G. Maccacaro, la stessa classificazione in prevenzione primaria, secondaria e terziaria. Le resistenze culturali nel comprendere che la genesi della malattia non stava più in una "natura matrigna" bensì nel modello di sviluppo determinato dall'uomo hanno fatto sì che la rimozione delle cause di malattia (la cosiddetta

prevenzione primaria) assumesse un ruolo assai inferiore a quello assunto dalla diagnosi precoce (cosiddetta prevenzione secondaria ma in realtà semplice medicina predittiva). Mentre la rimozione delle cause di malattia determina una riduzione nei tassi di incidenza delle stesse, la diagnosi precoce non influisce sulle misure di frequenza ma, se funziona, influisce solo sulla gravità della patologia in esame.

Gli screening rappresentano un tipico modello di medicina predittiva. Essi non costituiscono un intervento di prevenzione in quanto la malattia si è già determinata. Quando funzionano, consentono di modificare la storia naturale della malattia diminuendone gli effetti negativi. Non capirne i limiti, in termini di sanità pubblica, significa esporsi a cocenti delusioni se si valutano gli effetti.

#### Ipotesi psicologica

Il termine prevenzione, nella sua accezione generica, ha un grande fascino per la medicina. Poter prevenire tutto significa poter evitare di dover affrontare gli insuccessi della medicina, soprattutto nel campo della patologia cronica. Ipotizzare che il medico, attraverso un atto, sia pur di medicina preventiva, governi la storia naturale della malattia, è affascinante. Questa potrebbe essere una molla determinante nell'adesione acritica a qualunque programma di diagnosi precoce. La confusione tra prevenzione e predizione, di cui si è già detto, genera mostri. Si generano continuamente iniziative per etichettare precocemente le malattie, indipendentemente dal possesso delle te-

rapie specifiche e adeguate, nella sicurezza-speranza che la diagnosi precoce ci eviti il confronto con i limiti della medicina curativa.

A questa ipotesi psicologica si affianca quella ideologica di chi (il sottoscritto non è stato immune) contrapponeva in modo schematico la cura (patrimonio dei baroni e dei clinici) alla prevenzione (sinonimo di medicina democratica). Il manicheismo ha portato nel tempo ad abbandonare gli impegni a favore della prevenzione primaria (l'avversario era troppo forte) per concentrarsi sullo sviluppo incontrollato di iniziative di prevenzione secondaria (in fondo tutti erano abbastanza d'accordo).

#### Ipotesi economica

In un mondo quale è quello contemporaneo non poteva non accadere che qualcuno traesse profitto dalla confusione (o creasse tale confusione per poterne trarre profitto?). Lo sviluppo di programmi di check-up, contrabbando quale screening, ha contraddistinto e contraddistingue tutt'oggi la politica di ampia parte del settore privato-convenzionato. Quelle stesse forze assai restie ad applicare elementi di medicina preventiva primaria sono state all'avanguardia nel promuovere interventi di medicina predittiva (pardon, di prevenzione secondaria).

È necessario sottolineare come un ulteriore elemento di confusione sia stato determinato da una cattiva interpretazione del termine screening. Sovente è stato indicato come screening il semplice sottoporre una popolazione ad una determinata procedura diagnostica. In tal modo l'auscultazione cardiaca nell'ambulatorio pediatrico potrebbe essere presentata come "screening delle cardiopatie". L'esempio è paradossale ma non lontano da una serie di interventi che sono stati espletati e da riflessioni teoriche comparse in letteratura.

### PERCHÉ PARLARE DI SCREENING OGGI?

Se questi sono alcuni appunti sul passato, è necessario tener conto che la fase attuale è caratterizzata da un processo che, partendo dalla finitezza delle risorse economiche da destinare alla sanità, e più in generale al campo socio-sanitario, porta alla messa in discussione degli obiettivi generali del sistema sanitario.

Le teorie liberiste, o alcune loro interpretazioni, tendono a trattare la "sa-

lute" come una merce; ne consegue un pesante attacco a ogni misura di prevenzione. Si giunge al paradosso che l'azienda ospedale perde danaro se l'incidenza della patologia diminuisce (ovvero la prevenzione funziona) e, d'altra parte, l'azienda territoriale, che deve comprare le prestazioni ospedaliere, non ha i soldi da investire in prevenzione (che farebbe diminuire l'incidenza della malattia).

La tentazione sarebbe quella di arroccarsi in difesa di ogni iniziativa di prevenzione (primaria o secondaria, che importa!) contro l'attacco al sistema sanitario nazionale. In tal senso gli screening andrebbero difesi a spada tratta quale presidio di prevenzione, indipendentemente dalla loro reale efficacia. Non cadremo nella trappola.

Contro il razionamento delle risorse allo stato sociale, ci si può battere per una razionalizzazione del loro impiego. Effettuare uno screening inutile non solo rappresenta un inutile spreco di risorse ma sovente un intervento improprio in cui gli effetti collaterali possono superare di gran lunga i benefici.

#### COME PARLARE DI SCREENING?

A tanti anni di distanza i criteri per definire la validità di uno screening mantengono una loro validità di fondo. Nello schema, che fungerà da logo a questa rubrica, è riportata una rappresentazione grafica di questi criteri.

Nella parte superiore (1,2,3) vi sono i presupposti che stanno alla base della decisione di effettuare uno screening (valutazione dell'efficacia teorica), mentre nella parte inferiore (4,5,6) sono riportati gli strumenti e metodi che è necessario valutare prima di procedere all'introduzione di un programma di screening (valutazione dell'efficienza e dell'efficacia pratica).

Allorché si valuta se effettuare o meno uno screening, si tratta di verificare a quale livello può bloccarsi il processo; si tratta cioè di valutare le singole tappe del percorso ed evidenziare l'eventuale STOP.

Per attuare questo processo di valutazione è indispensabile rifarsi, come indicato in un articolo recentemente pubblicato su *Medico e Bambino*, alla medicina basata sull'evidenza. È in tal senso necessario da un lato verificare la qualità della letteratura esistente (li-

velli di evidenza: decrescenti dal I al III secondo la qualità e il tipo di studi), dall'altro la forza delle raccomandazioni nel raccomandare (o escludere) uno screening (dal livello A, fortemente raccomandato, al livello E, fortemente sconsigliato).

Una volta identificati i "punti deboli" dello screening, si tratta quindi di indicare la necessità o meno di programmazione. In alcuni casi, come vedremo nelle schede relative ai diversi screening che saranno pubblicate nei prossimi numeri, la scelta non è facile in quanto non vi sono sufficienti elementi per orientarsi in un senso o nell'altro.

Noi riteniamo, in linea di principio, che se sussistono elementi di dubbio nell'esecuzione di uno screening, sia opportuno non programmarlo, salvo che ciò avvenga per scopi di ricerca.

#### I PEDIATRI E GLI SCREENING

A seconda che si decida o meno l'esecuzione di uno screening, cambiano i compiti dei pediatri coinvolti nella cura del bambino.

La decisione se effettuare lo screening dovrebbe avvenire nell'ambito della medicina di comunità; in particolare in tale decisione dovrebbe essere coinvolta, laddove esista, la figura del pediatra di comunità.

Se la decisione è in senso affermativo, al pediatra di comunità toccherà il compito di garantire che l'efficacia teorica dello screening sia il più vicino all'efficacia pratica. Per far ciò è necessario che:

- siano ridotte al minimo le perdite di soggetti al momento del reclutamento;
- sia assicurata la massima affidabilità dei test di screening (validità e riproducibilità) attraverso una opportuna formazione del personale. È opportuno ricordare che i test devono sovente essere validati nella propria realtà, che può essere sensibilmente diversa da quella in cui il test è stato messo a punto;
- sia assicurato il test diagnostico a tutti i soggetti che sono risultati positivi al test di screening. È prassi comune che una parte significativa di tali soggetti non giunga alla osservazione dello specialista che deve confermare la diagnosi;
- sia garantita l'adesione del soggetto

positivo al test diagnostico, alla terapia o al trattamento indicato;

siano garantiti un processo continuo di valutazione dello screening e una correzione dei difetti rilevati a livello organizzativo.

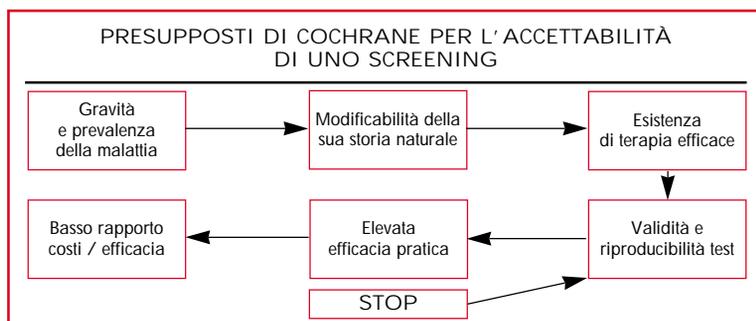
Il pediatra di fiducia deve essere coinvolto nello screening sin dal momento della decisione relativa alla sua effettuazione. Se lo screening si effettua, il ruolo del pediatra di libera scelta è di fondamentale importanza in diverse fasi:

- la presentazione dello screening alla famiglia e al ragazzo;
- la comunicazione in caso di "falsa positività";
- il corretto supporto informativo per ottimizzare la compliance alla terapia.

Un'adesione informata allo screening rappresenta lo strumento migliore per minimizzare le perdite al reclutamento e garantire un'adeguata compliance alla terapia in caso di riscontro di patologia. Garantire uno sforzo congiunto della pediatria di base e di comunità fa sì che si evitino inutili sovrapposizioni di intervento o sterili conflitti. È indubbio che il rapporto di fiducia con il proprio pediatra possa garantire una comunicazione più completa di quanto avviene con un'istituzione (la pediatria di comunità) che la famiglia incontra più saltuariamente.

Se la decisione assunta è, viceversa, quella di non effettuare uno screening, altri sono i compiti cui vengono chiamati i pediatri. Al pediatra di base toccherà il compito di fare, comunque, diagnosi. L'affermare che lo screening della scoliosi idiopatica dell'adolescenza non ha sufficiente evidenza per essere effettuato non equivale a sostenere che la scoliosi non esista. Il riscontro di scoliosi nell'ambito della normale attività clinica dovrà comunque produrre una serie di decisioni diagnostiche e terapeutiche. Al pediatra di comunità toccherà il compito di garantire che i servizi diagnostici e terapeutici possano affiancare in modo efficiente la pratica del pediatra di base.

Queste ultime osservazioni non sono una semplice esercitazione di "buonismo", del "volemose bene". Solo l'integrazione delle competenze è in grado di produrre una revisione del nostro agire che sia basata sull'evidenza dell'efficacia delle cure piuttosto che su semplici indicazioni di carattere economico (pardon, economicistico).



## Screening ecografico delle malformazioni fetali

DANTE BARONCIANI

Unità Operativa di Patologia Neonatale, Ospedale di Lecco

### PREVALENZA E GRAVITÀ

L'incidenza di anomalie strutturali, riscontrate prima della pubertà, riguarda circa il 5% dei nati; il tasso è inferiore (3-4%) se si considerano solo i difetti riscontrati in epoca neonatale e scende all'1-2% se si prendono in esame solo i difetti più gravi.

Per quanto riguarda la gravità delle malformazioni deve essere ricordato che:

- le malformazioni sono responsabili di circa il 25-30% della mortalità perinatale;
- alle malformazioni sarebbe altresì attribuibile il 25% della mortalità post-neonatale, il 20% della mortalità tra i 1 e 9 anni di vita e il 7.5% nella fascia d'età 0-14 anni.

### MODIFICABILITÀ DELLA STORIA NATURALE

In più del 50% dei casi di malformazione maggiore non può essere stabilita una causa.

Circa il 90% delle malformazioni riguardano bambini nati da genitori che non presentano alcun fattore di rischio per il determinarsi della specifica patologia; ciò non significa che il rischio di ricorrenza sia trascurabile. L'interazione tra fattori ambientali e genetici necessita di ulteriori studi che facciano propri i progressi che stanno verificandosi nel progetto relativo alla decifrazione del genoma umano e degli studi epidemiologici relativi alle esposizioni ambientali.

I limiti di conoscenze sopra enunciati sono alla base della scelta di operare tentativi di screening prenatali delle malformazioni che riguardino tutta la popolazione.

Lo scopo di uno screening delle anomalie fetali ha come obiettivi prioritari:

- l'opzione di interrompere la gravidanza nei casi di anomalie fetali particolarmente gravi;
- la possibilità, allo stadio attuale più teorica che pratica, di terapie in utero che modifichino l'evoluzione del quadro malformativo;
- le scelte relative al timing e modalità e luogo del parto.

Non è scopo di questa analisi entrare nel merito delle problematiche legate all'interruzione di gravidanza. È opportuno rilevare come diversi studi evidenzino che una diagnosi precoce di malformazione complessa non sia sinonimo di interruzione della gravidanza.

### ESISTENZA DI TERAPIA EFFICACE

#### Terapie fetali

Il razionale della terapia chirurgica fetale è basato sull'ipotesi che l'atto chirurgico consentirebbe un normale sviluppo o un arresto della progressione del danno. L'intervento riguarda solitamente feti singoli, senza anomalie associate, di età inferiore alle 32 settimane di gestazione, poiché dopo tale epoca si preferisce anticipare la data del parto.

Le malformazioni che rispondono ai requisiti sopra enunciati sono: le uropatie ostruttive bilaterali, l'ernia dia-

frammatica, la cisti adenomatoide polmonare, il teratoma sacrococcigeo e l'idrocefalo. L'efficacia di tali terapie è oggetto di ampio dibattito.

#### Modalità del parto

La maggior parte delle anomalie sono meglio gestite con una politica di attesa del parto a termine.

Vi sono alcune patologie in cui può essere presa in esame un'anticipazione della data del parto: le uropatie ostruttive, la ventricolomegalia progressiva, difetti maggiori della parete addominale, l'idrope fetale, l'ischemia o necrosi intestinale e la sindrome da banda amniotica.

Per quanto riguarda le modalità del parto deve essere sottolineato come non vi sia una chiara evidenza di un beneficio di procedere al taglio cesareo in molte delle condizioni che attualmente determinano tale scelta.

Il rilievo di un'anomalia strutturale non sempre è seguito dalla corretta indicazione a partorire in un centro ove esistano le specialità in grado di ottimizzare l'assistenza per quelle malformazioni che necessitano di cure immediate.

#### IL PROBLEMA: L'AFFIDABILITÀ DEL TEST

Per quanto riguarda le anomalie strutturali un importante ruolo, nella diagnosi prenatale, è svolto dall'indagine con ultrasuoni.

Lo screening ecografico è definito come un esame rivolto a una popolazione a basso rischio (senza indicazioni cliniche all'esame). Esso può essere realizzato con un modello a uno stadio, (ecografia a 18-22 settimane) o con un modello a due stadi (secondo controllo ecografico a 30-32 settimane).

L'efficacia dello screening ecografico in gravidanza in relazione alla determinazione dell'età gestazionale, alla diagnosi di gravidanza multipla, di anormale inserzioni della placenta e di iposviluppo fetale, è controversa. Il maggiore beneficio sembra quello determinato dalla ridatazione ecografica dell'età gestazionale.

I sostenitori dello screening a due stadi ritengono che il secondo esame consenta di aumentare significativamente la sensibilità dello screening. La prima ecografia sarebbe finalizzata a una diagnosi che permetta l'opzione dell'interruzione di gravidanza o l'eventuale terapia in utero; la seconda dovrebbe influenzare la scelta della modalità e del luogo del parto. Il modello

a due stadi comporta naturalmente un significativo aumento dei costi dello screening.

La sensibilità dell'indagine con ultrasuoni nell'evidenziare anomalie fetali varia, assumendo l'insieme delle malformazioni, dal 14% all'85%, mentre la specificità si attesta su valori del 99%.

L'ampia variazione evidenziata è determinata da più fattori. Oltre ai criteri di selezione dei soggetti (screening universale o selettivo), all'esperienza degli operatori e al tipo di apparecchiatura utilizzata, è necessario tener conto:

- del tipo di malformazione. La sensibilità è più elevata per malformazioni con struttura anecoica (idrocefalo, idronefrosi, cisti);
- dei problemi tecnici relativi ad alcune condizioni quali: obesità materna, posizione del feto, oligoidramnios, gravidanze multiple;
- della comparsa tardiva di alcune anomalie;
- dell'inadeguata conoscenza della storia naturale di alcune condizioni.

Utilizzando i dati di cinque dei maggiori studi condotti allo scopo di evidenziare le anomalie fetali e quelli derivati da uno dei maggiori clinical trial, si segnalano una sensibilità dello screening del 52.9%, una specificità del 99.9%, un valore positivo predittivo del 95.9% e negativo del 99.3%.

Questi dati sono significativamente diversi da quelli ottenuti analizzando i risultati dei registri delle malformazioni. In questo ultimo caso i dati non sono riferiti a centri specialistici e non vi è l'attenzione che si ha allorché si sta conducendo uno studio ad hoc. I valori di sensibilità sono significativamente inferiori, attestandosi attorno al 30%.

Non sono segnalati effetti biologici negativi da esposizione fetale agli ultrasuoni; tuttavia tale dato deve essere preso con prudenza in quanto l'effetto biologico è di per se stesso plausibile.

Mentre alcuni studi clinici controllati non evidenziano una influenza dell'esame con ultrasuoni sulla crescita fetale, un recente trial evidenzerebbe che una frequente esposizione (5 o più esami con studio Doppler) potrebbe determinare un significativo aumento dei nati di basso peso.

Lo screening espone al rischio di false diagnosi di malformazione ("falsi positivi"); nel trial condotto a Helsinki 2.4 per 1000 gravide del gruppo sottoposto allo screening avevano una falsa diagnosi di malformazione che poteva comportare la decisione di interrompere la gravidanza (a fronte di 2.7 per

1000 donne che abortivano per una corretta diagnosi di malformazione).

I risultati dei maggiori trial non evidenziano significativi vantaggi sulla prognosi perinatale nelle popolazioni a basso rischio sottoposte a screening. Ciò in parte può essere spiegato dal fatto che una rilevante quota delle diagnosi di malformazione viene posta dopo le 24 settimane di età gestazionale, rendendo impraticabile l'opzione della interruzione di gravidanza. Se non si interrompe la gravidanza, la mancanza di effetti sulla prognosi fa ipotizzare che lo screening ecografico non determini un significativo vantaggio neppure sulla conduzione del parto e del periodo neonatale nei soggetti con malformazione. I dubbi relativi alla efficacia dello screening hanno portato a ipotizzare la necessità di un consenso informato da parte della donna per poter utilizzare l'ecografia quale test di screening in gravidanza.

#### COSA DEVE SAPERE IL PEDIATRA

L'introduzione di nuove tecniche diagnostiche è sovente accettata acriticamente. Questo può essere il caso dello screening ecografico in gravidanza. L'evidenza epidemiologica di un favorevole rapporto costo-beneficio è richiesta per ogni test di screening. Il tasso di diagnosi di anomalie fetali che si evidenzia in numerosi studi non supporta la scelta di esecuzione dello screening.

Peraltro deve essere rilevato che nel nostro Paese l'utilizzo dell'ecografia in gravidanza non è mai stato introdotto ufficialmente quale screening ma si è diffuso largamente nel settore privato e pubblico, tanto che in vaste aree del Paese la media di ecografie in gravidanza è sicuramente superiore a due.

Conoscere i limiti dell'indagine può essere utile al neonatologo o al pediatra che assiste il neonato nei primi giorni di vita per non escludere aprioristicamente l'esistenza di malformazioni che, in teoria, dovrebbero essere state visualizzate nel corso della vita fetale.

La mancata diagnosi in epoca fetale non deve risolversi in un ritardo diagnostico derivante dalla presunzione che l'indagine ecografica in gravidanza sia sempre affidabile.

#### Bibliografia

1. Baronciani D, Scaglia C, Corchia C, Torcetta F, Mastroiacovo PP: Ultrasonography in pregnancy and fetal abnormali-

ties: screening or diagnostic test? IPIMC 1986-1990 Register Data. *Prenat Diagn* 15, 1101-1108, 1995.

2. Berkowitz RL: Should every pregnant woman undergo ultrasonography? *New Engl J Med* 329, 874-875, 1993.

3. Bernaschek G, Stuempflen I, Deufinger J: Value of sonographic diagnosis of fetal malformations: different results between indication-based and screening-based investigations. *Prenat Diagn* 14, 807-812, 1994.

4. Bucher HC, Schmidt JG: Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures. *BMJ* 307, 13-16, 1993.

5. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO: Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population, *BMJ* 303, 1165-1169, 1991.

6. Crane JP, Lefevre ML, Winborn NC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D: A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 171(2), 392-399, 1994.

7. Ewigman BG, LeFevre M, Hesser J: A randomized trial of routine prenatal ultrasound. *Obstet Gynecol* 76, 189-194, 1990.

8. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis DD and RADIUS Study Group: Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 329, 821-827, 1993.

9. Grimes DA: Technology follies: the uncritical acceptance of medical innovation. *JAMA* 269, 3030-3033, 1993.

10. Julian-Reynier C, Philip N, Scheiner C, Aurrant Y, Chabal F, Maron A, Gombert A, Ayme S: Impact of prenatal diagnosis by ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth in southern France. *J Epidemiol Community Health* 48, 290-296, 1994.

11. Keirse MJNC: Frequent prenatal ultrasound: time to think again. *Lancet* 342, 878-879, 1993.

12. Mastroiacovo PP, Botto LD, Castilla E: I registri delle malformazioni congenite: una valutazione critica. *Prospettive in Pediatria* 24, 227-233, 1994.

13. McCurdy CM, Seeds JW: Route of delivery of infants with congenital anomalies. *Clinics in Perinatology* 20, 1, 81-107, 1993.

14. Romero R: Routine obstetric ultrasound (editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol* 3, 303-307, 1993.

15. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP, Finck S: Evaluation of prenatal diagnosis by a registry of congenital abnormalities. *Prenat Diagn* 12, 263-270, 1992.