

Requisiti clinici per l'esecuzione della biopsia renale percutanea

Rachele Brugnano, Sandro Feriozzi, Franco Ferrario,
Carlo Manno, Antonello Pani, Sonia Pasquali, Cristiana Rollino

Indice

<u>Introduzione.....</u>	<u>Pag. 2</u>
<u>Valutazione preliminare</u>	<u>Pag. 2</u>
<u>Collaborazione tra Nefrologo e Anatomo-patologo</u>	<u>Pag. 2-3</u>
<u>Caratteristiche del Centro di Nefrologia.....</u>	<u>Pagg. 3-4</u>
<u>Requisiti tecnologici.....</u>	<u>Pag. 3</u>
<u>Procedure organizzative.....</u>	<u>Pag. 4</u>
<u>Esecuzione della Biopsia Renale.....</u>	<u>Pagg. 4-9</u>
<u>Preparazione del paziente</u>	<u>Pagg. 4-6</u>
<u>Consenso informato.....</u>	<u>Pag. 4</u>
<u>Anamnesi, esame obiettivo, esami laboratoristici e tecniche di imaging.....</u>	<u>Pag. 4</u>
<u>Esami strumentali</u>	<u>Pag. 5</u>
<u>Esami ematochimici</u>	<u>Pag. 5</u>
<u>Terapia preliminare.....</u>	<u>Pag. 5</u>
<u>Correzione del tempo di stitlicidio</u>	<u>Pag. 6</u>
<u>Prima dell'esame</u>	<u>Pag. 6</u>
<u>Dopo l'esame.....</u>	<u>Pag. 6</u>
<u>Tecnica</u>	<u>Pagg. 6-9</u>
<u>Aghi.....</u>	<u>Pagg. 6</u>
<u>Localizzazione del rene</u>	<u>Pag. 6</u>
<u>Esecuzione della biopsia in posizione prona</u>	<u>Pagg.7-8</u>
<u>Esecuzione della biopsia in posizione supina antero-laterale (SALP).</u>	<u>Pagg.8-9</u>
<u>Monitoraggio</u>	<u>Pag. 9</u>
<u>Complicanze</u>	<u>Pag. 9</u>
<u>Conclusioni.....</u>	<u>Pag. 9</u>

INTRODUZIONE

La biopsia renale è uno strumento fondamentale nella “gestione” delle nefropatie. Basti pensare che la diagnosi istologica risulta essere differente rispetto a quella clinica nella metà circa dei pazienti biopsiati e che una conseguente modifica dell'approccio terapeutico avviene in circa un terzo dei casi.

La biopsia renale fornisce quindi informazioni utili per la diagnosi, la severità e/o l'attività della nefropatia, per la scelta terapeutica, la prognosi e la validazione degli outcome nei trial clinici ed infine contribuisce alla comprensione dei meccanismi patogenetici cellulari e molecolari responsabili di molte nefropatie.

Sul piano clinico, uno scarso utilizzo della biopsia renale condiziona un approccio tardivo e aspecifico alla nefropatia, che si limita ad una nefroprotezione generica, svincolata dalla causa iniziale di danno renale e un aumento inevitabile della percentuale di pazienti che raggiunge la fase uremica terminale senza una diagnosi corretta della malattia causale.

I notevoli benefici della biopsia renale non devono però far trascurare i rischi di complicanze emorragiche, per cui bisogna attuare un rigido protocollo di selezione e preparazione dei pazienti. L'aumento dei benefici è determinato dall'adeguatezza delle tecniche di processazione e di valutazione istologica del campione bioptico, dal rispetto delle indicazioni cliniche mediante protocolli condivisi e dalle modalità di esecuzione. La riduzione dei rischi si ottiene mediante la scelta di un operatore e di un ecografista esperto, di strumenti tecnici adeguati e l'attento controllo post-bioptico.

VALUTAZIONE PRELIMINARE

E' indispensabile la valutazione preliminare del rapporto tra il rischio e il beneficio della procedura.

Nel protocollo di selezione e preparazione devono essere analizzati i seguenti punti: modalità di ricovero, scelta degli operatori, anamnesi ed esame obiettivo accurati, indagini preparatorie ed ecografia bilaterale, studio ematologico, coagulativo e procedure precauzionali, consenso informato. Per quanto concerne le modalità di ricovero, in alcuni Centri Europei (Survey ERA-EDTA su modalità ed indicazioni alla biopsia renale nell'adulto e nel bambino) la biopsia viene effettuata anche in day-hospital o day-service; tuttavia uno studio sul tempo d'insorgenza delle complicanze ha mostrato che il 13% delle complicanze minori e il 9% delle maggiori si verificano dopo le 24 ore e, pertanto, è consigliabile effettuarla in regime di ricovero ordinario. Il rischio di complicanze maggiori, che richiedono una manovra interventistica percutanea, oscilla al giorno d'oggi dallo 0,1 allo 0,4% ed è paragonabile a quello di altre manovre invasive.

COLLABORAZIONE TRA NEFROLOGO E ANATOMO-PATOLOGO

La corretta diagnosi istologica richiede una stretta e fattiva collaborazione tra il nefrologo e l'anatomopatologo: in questo modo si possono trarre tutte le informazioni necessarie per la valutazione del caso clinico. E' quindi indispensabile che i nefrologi, prima di attivare l'esecuzione delle biopsie dispongano di consolidati legami professionali con specialisti

anatomo-patologi interessati alla nefropatologia. E' utile che gli specialisti si incontrino in riunioni periodiche mirate alla discussione dei casi clinici e dei quadri istologici.

Tenendo in considerazione che spesso gli impegni di routine sono molto gravosi, sarebbe auspicabile che il centro anatomopatologico di riferimento fosse dotato di scanner e conseguente vetrino virtuale per facilitare via internet la discussione dei casi clinico-patologici.

CARATTERISTICHE DEL CENTRO DI NEFROLOGIA

L'ospedale che ospita un centro dove si effettuano biopsie renali deve avere una collocazione geografica tale da garantire due momenti critici:

- l'invio dei frustoli biotici nel più breve tempo possibile al servizio di Anatomia-Patologica in caso di urgenza clinica
- l'effettuazione in urgenza di procedure angiologiche, quali l'embolizzazione dei vasi arteriosi renali in caso di sanguinamento. Deve pertanto trattarsi di un ospedale provvisto di una radiologia interventistica o avere una convenzione con centri di radiologia interventistica di ospedali vicini.

Inoltre è auspicabile che:

- il centro nefrologico esegua almeno 30 biopsie renali all'anno
- il centro nefrologico possieda uno staff minimo di 2 nefrologi abilitati all'esecuzione della biopsia renale per garantirne la continuità
- che il nefrologo che interviene nell'esecuzione della biopsia abbia un'esperienza ecografica attestata (specifica formazione certificata presso centri di riferimento riconosciuti e/o esperienza di almeno 300 biopsie renali eseguite) se opera da solo, oppure sia coadiuvato da un collaboratore ecografista certificato.

Per quanto riguarda la diagnostica, il laboratorio di riferimento di nefropatologia deve avere un'adeguata expertise istologica ed essere in possesso di tutte le metodiche di indagine, come riportato nei requisiti minimi suggeriti dal documento dei nefropatologi.

La biopsia può essere effettuata nella camera di degenza o in una saletta operatoria oppure in una saletta dedicata, purché si tratti dello stesso ospedale in cui il paziente verrà osservato clinicamente e vengano evitati spostamenti in autoambulanza dopo la procedura.

Requisiti tecnologici

Attrezzature	Note
Ecografo (per studio morfologico e funzionale renale, guida all'interventistica)	A disposizione nella struttura
Apparecchiatura per la misurazione della pressione arteriosa sulle 24 ore per monitoraggio continuo incruento	Almeno 1 nella Unità Operativa
Microscopio in contrasto di fase per l'esame delle urine e stereomicroscopio per esame del frustolo biotico	

Procedure organizzative

In sede locale devono essere definiti accordi con i servizi diagnostici collegati *al fine di garantire l'invio dei frustoli bioptici nel più breve tempo possibile.*

Devono essere definite le seguenti procedure:

- Acquisizione di consenso informato per la metodica e consenso specifico per l'inserimento dei dati del paziente nel registro delle biopsie renali.
- Preparazione e monitoraggio del paziente sottoposto a biopsia renale
- Modalità di consegna del referto

ESECUZIONE DELLA BIOPSIA

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

- Consenso informato

Nell'ambito della gestione del rischio clinico non va trascurata la necessità di ottenere un valido consenso sulla base di una informazione adeguata; il consenso dato da un individuo capace deve essere esplicito, personale, specifico e consapevole. Il consenso informato è un percorso in varie fasi.

La prima è l'informazione relativa allo stato di salute e ai possibili trattamenti da parte del medico proponente (che può essere diverso dal medico esecutore, soprattutto se il paziente è ricoverato in altri reparti). Il medico proponente deve spiegare al paziente il motivo per cui si ricorre a tale esame e i vantaggi che lo stesso paziente può avere da una diagnosi di malattia con conseguente terapia specifica e prognosi.

E' opportuno indicare che la diagnosi istologica è differente rispetto a quella clinica nel 50% dei casi, con conseguente modifica dell'approccio terapeutico in un terzo dei casi; ciò è particolarmente evidente nei pazienti con elevata proteinuria o con insufficienza renale acuta, in cui l'errore terapeutico può sfiorare l'80% dei casi. Una volta ottenuto un primo consenso all'esecuzione della biopsia renale, è necessaria l'informazione relativa alla modalità dell'intervento e alle possibili complicanze precoci e tardive da parte del medico esecutore.

Il medico esecutore deve spiegare esattamente in cosa consiste la manovra e devono essere elencate le più comuni complicanze e le eventuali procedure da seguire per risolverle, come per esempio l'embolizzazione arteriosa.

Infine vi è la dichiarazione finale (consenso o rifiuto) da parte del paziente al medico esecutore. Per il minore di anni 14 è richiesta la firma dell'esercente la patria potestà o la tutela (entrambi i genitori o tutore). Per il minore di età compresa tra i 14 e 17 anni, se giudicato maturo, è richiesta la firma dello stesso oltre a quella dell'esercente la patria potestà o la tutela (in caso di discordanza tra detto minore e l'esercente la patria potestà o tutela bisogna acquisire il parere del Giudice Tutelare). Per il paziente incapace di intendere o volere, il tutore. Per il paziente non in grado di recepire e riconoscere la gravità della sua malattia renale per le contingenti precarie condizioni di salute, due familiari.

- **Anamnesi, esame obiettivo, esami laboratoristici e tecniche d'imaging**

Prima di effettuare la procedura sono necessari anamnesi, esame obiettivo, esami laboratoristici e tecniche d'imaging allo scopo di evidenziare controindicazioni assolute o relative.

Prima di eseguire la biopsia è indispensabile escludere una diatesi emorragica. Pertanto occorre analizzare la storia clinica per escludere una familiarità per emorragia, precedenti sanguinamenti in corso di interventi chirurgici (anche dal dentista) o l'assunzione di farmaci che alterano la coagulazione, quali gli antiaggreganti (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, etc), gli anticoagulanti e i FANS.

- **Esami strumentali**

E' indispensabile una valutazione ecografica preliminare (TAC quando indicata) per conoscere le dimensioni renali, escludere eventuali anomalie anatomiche, evidenziare la presenza di cisti, reni a ferro di cavallo, idronefrosi, masse renali, ecc.

- **Esami ematochimici**

Gli esami da effettuare prima di una biopsia renale sono:

- Tempo di protrombina (PT) (INR), tempo parziale di tromboplastina (PTT)
- Emocromo e Piastrine
- Tempo di stillicidio in vivo (metodo Ivy)
- Gruppo sanguigno
- In alcuni casi può essere utile anche il dosaggio del fattore di Von Willebrand (VWF) ed il LAC (PTT allungato ma senza rischio trombotico).
- Esame delle urine

- **Terapia preliminare**

In caso di assunzione di ticlopidina, aspirina o clopidogrel il farmaco va sospeso da almeno cinque a dieci giorni prima e sostituito con un antiaggregante a breve durata d'azione (indobufene), che deve essere sospeso 48 h prima della biopsia.

I dicumarolici devono essere sospesi circa 5 giorni prima della biopsia e sostituiti con LMWH dal giorno successivo (Sintrom) o dopo due giorni (Coumadin). L'eparina a basso peso molecolare (LMWH) deve essere sospesa 12 h prima della biopsia.

In caso di assunzione di anti-infiammatori bisogna attendere almeno 5 giorni prima di effettuare la biopsia.

L'anemia deve essere controllata.

Si raccomanda inoltre un attento controllo della pressione arteriosa nel periodo peri-procedurale e cautela nel sospetto di vasculite e amiloidosi.

A pazienti particolarmente ansiosi può essere indicata la somministrazione di benzodiazepine prima dell'esame.

- **Correzione del tempo di stillicidio**

Nei casi con insufficienza renale (GFR <30 ml/min), in cui si osserva tipicamente un allungamento del tempo di stillicidio, e nei casi in cui il tempo di stillicidio sia aumentato o in cui i livelli di VWF siano ridotti può essere utile la somministrazione di Desmopressina Acetato (DDAVP) 0.4 mcg per Kg di peso corporeo in 250 ml di soluzione fisiologica, somministrati in circa ½ ora, oppure 0.3 mcg per Kg di peso corporeo sottocute 60 minuti prima della biopsia.

Il tempo complessivo dell'infusione deve essere di circa 30 minuti e il momento ottimale della somministrazione è dai 30 ai 120 minuti prima dell'esecuzione della biopsia. L'infusione può essere ripetuta una volta dopo la biopsia.

- **Prima dell'esame**

La mattina dell'esame il paziente deve essere a digiuno.

Gli eventuali farmaci anti-ipertensivi devono essere somministrati regolarmente.

Deve essere incannulata una vena periferica.

Prima di eseguire l'indagine deve essere misurata la pressione arteriosa.

La vescica deve essere svuotata.

- **Dopo l'esame**

L'infusione di desmopressina può essere ripetuta una volta dopo la biopsia con lo stesso dosaggio nei casi con grave alterazione del tempo di stillicidio.

La terapia con LMWH può essere ripresa 24 h ore dopo la biopsia e la terapia con anticoagulante reintrodotta dopo 7-10 giorni.

La terapia antiaggregante può essere ripresa dopo 10 giorni.

TECNICA

Nella stanza in cui viene effettuata la biopsia sono necessari farmaci anestetici locali, un ecografo con sonda di 3.5 MHz lineare o convex, un cuscino, telini, guanti e gel sterili ed infine aghi monouso trancianti manuali o automatici.

Aghi

La tipologia degli aghi attualmente utilizzata è quella Tru-Cut. Si preferiscono aghi semiautomatici con punta ecoriflettente.

L'ago Tru-Cut a sua volta ha due varianti: l'ago da montare su una "pistola" che contiene il meccanismo di scatto e l'ago montato su un'impugnatura che contiene il meccanismo di scatto. Il secondo tipo è il più diffuso, benché sia più costoso. La pistola è anche dotata di un sistema che regola la penetrazione dell'ago nel parenchima, permettendo di ridurla in caso di pazienti pediatrici.

Il diametro dell'ago può essere di 14, 16 o 18 Gauge; la lunghezza dell'ago varia da 10 a 20 cm, il campionamento da 1 a 2 cm. Si preferiscono aghi da 14 o 16 gauge per l'adulto e da 18 gauge per reni piccoli o in bambini (con cui sono più frequenti i casi di materiale inadeguato).

- **Localizzazione del rene**

La tecnica più utilizzata è quella eco guidata con adattatore o eco assistita a mano libera a paziente in posizione prona o, specie per i pazienti obesi, in decubito supino in posizione antero-laterale(SALP).

Si preferisce il rene di sinistra per la maggiore distanza dalla vena cava e il polo inferiore per la maggiore accessibilità. L'utilizzo del polo inferiore rispetto ad una zona mesorenale, oltre a ridurre il rischio di pungere i vasi all'ilo renale, permette di ottenere con maggiore probabilità tessuto proveniente dalla corticale renale.

- **Esecuzione della biopsia in posizione prona**

Il paziente è sistemato in posizione prona, possibilmente con un leggero rialzo sotto l'addome (cuscino) al fine di ridurre la fisiologica lordosi dorsale e favorire la "superficializzazione" del rene.

Si procede alla preparazione del campo sterile, disinfettando la regione di cute su cui si andrà ad operare e ricoprendo le restanti aree con telini sterili. Gli operatori devono indossare guanti sterili.

Si riveste la sonda ecografica con un opportuno copri-sonda sterile e si utilizza gel sterile. Si procede alla visualizzazione ecografica preliminare del polo inferiore del rene sinistro, ricercando la traiettoria più favorevole alla successiva introduzione dell'ago. L'apparecchio ecografico è programmato per evidenziare sul monitor la traiettoria dell'ago, una volta asservito alla sonda, e quest'ultima è dotata di una guida attraverso cui si fa passare l'ago durante le manovre biottiche.

Si procede all'anestesia locale (con Lidocaina o Chirocaina al 2%).

Sotto guida ecografica si introduce l'ago biottico con un'inclinazione di circa 30° attraverso il sottocute, i piani muscolari, la fascia, fino a fermarsi immediatamente al di sopra della capsula renale. In questa fase è fondamentale la collaborazione del paziente che dovrà mantenere un'apnea di pochi istanti al fine di evitare che le escursioni degli atti respiratori determinino un consensuale spostamento del rene, portando quest'ultimo al di fuori della traiettoria dell'ago. Raggiunta la posizione ottimale con l'ago poggiato sulla capsula renale e con il paziente immobile, si fa scattare l'ago automatico, azionando così la discesa, in un primo tempo, del mandrino e, successivamente, della camicia, che imprigiona il frustolo di tessuto della lunghezza di 1-2 cm.

Si estrae quindi l'ago dal rene e, aprendolo, se ne asporta il campione biottico, deponendolo su di una garza imbevuta di soluzione fisiologica o in un contenitore sterile contenente soluzione fisiologica.

Il frustolo viene posto su un vetrino o su una capsula di Petri e si verifica allo stereomicroscopio la presenza di tessuto corticale con glomeruli.

Estratto l'ago dalla cute si pratica un'emostasi per compressione per alcuni minuti e si verifica ecograficamente l'eventuale presenza di un immediato spandimento emorragico subcapsulare. Tale evenienza suggerisce la sospensione della procedura. In caso contrario, se necessario si può procedere al prelievo di un secondo frustolo. Solitamente due affondamenti consentono di reperire una quantità di parenchima renale sufficiente per

l'analisi in microscopia ottica, immunofluorescenza e in microscopia elettronica laddove necessario.

Infine, si esegue un ulteriore controllo ecografico e color-doppler per accertare che non si siano verificate complicanze emorragiche e/o alterazioni emodinamiche (es. FAV) in sede bioptica.

Si applica una borsa di ghiaccio da tenere in sede per circa due ore.

Il paziente va, quindi, trasferito sul letto di degenza, facendo attenzione ad evitare movimenti bruschi.

Si comunica al paziente il comportamento che dovrà assumere nelle ore successive alla biopsia ed in particolare la necessità di rimanere a letto fino al controllo ecografico del giorno seguente. Va precisato comunque che una buona comunicazione con il paziente è indispensabile per tutta la durata della procedura in quanto la sua collaborazione è condizione necessaria per la buona riuscita della biopsia e per la minimizzazione dei rischi.

- Esecuzione della biopsia in posizione supina antero-laterale (Supine Antero-Lateral Position, SALP)

Questa tecnica può essere utilizzata nei pazienti obesi per evitare alcuni inconvenienti, quali scarsa compliance respiratoria per la posizione prona, profondità del polo renale inferiore, difficoltà per alcuni a mantenere la posizione per molto tempo.

Questa tecnica presenta un'incidenza di complicanze significativamente inferiore rispetto alla modalità classica e ha un eccellente potere diagnostico.

Inoltre, il paziente presenta una migliore compliance.

La SALP si ottiene ponendo degli asciugamani o dei cuscini sotto la spalla destra ed il gluteo omolaterale, in modo da sollevare il fianco di circa 30° (Figura 11 C e D). Il braccio destro è poggiato sul torace, mentre il controlaterale viene addotto e utilizzato per l'accesso venoso. La gamba destra è leggermente flessa, mentre la controlaterale è flessa e addotta in modo che il suo versante laterale poggi sul tavolo. Questa posizione permette una piena esposizione del triangolo di Petit (muscolo latissimo del dorso - dodicesima costa – cresta iliaca), fornendo così spazio sufficiente per eseguire la scansione degli ultrasuoni e orientare facilmente la puntura ecoguidata verso il polo renale inferiore. In questa posizione la faccia posteriore del rene dovrebbe essere quasi parallela al sistema operativo del tavolo mentre il colon omolaterale dovrebbe spostarsi in sede antero-mediale, sufficientemente lontano dal percorso dell'ago.

Gli operatori richiesti sono generalmente due, uno dei quali esperto in ecografia.

Dopo la localizzazione del rene si procede a disinfezione della cute circostante il punto scelto per l'infissione dell'ago e si delimita il campo operatorio con teli sterili. Gli operatori devono indossare guanti sterili.

Durante la discesa dell'ago si può modificarne la traiettoria in base a quanto si osserva ecograficamente, in modo da approssicare il rene esattamente nel punto prescelto. Nel caso in cui non si fosse calcolato correttamente il punto di infissione e le modifiche dell'inclinazione della sonda non fossero sufficienti a permettere all'ago di raggiungere il rene sul polo inferiore, si può invitare il paziente ad inspirare o ad espirare in modo da

produrre uno spostamento caudale o craniale dell'organo. Superata con la punta dell'ago la capsula renale, si esegue la manovra di prelievo, invitando il paziente a mantenere la più rigorosa apnea.

MONITORAGGIO

Il tempo di osservazione del paziente dopo la biopsia renale deve essere di almeno 12 ore e ottimale di più di 24 ore poiché il 33% di complicanze si verifica dopo le 8 ore e il 91% entro 24 ore.

In tale periodo il paziente deve restare allettato.

In caso di dolore lombare o addominale acuto o di calo pressorio improvviso è necessario ripetere immediatamente un emocromo ed eventualmente un'ETG ed una TC.

Nelle prime 6 ore dopo la procedura è necessario rilevare i valori pressori ogni ora. Un controllo dell'emocromo deve essere effettuato dopo 4-6 h e dopo 24 h.

Un controllo con ETG-ecodoppler deve essere effettuato il giorno successivo.

Bisogna consigliare al paziente riposo a domicilio per 7 giorni, evitando soprattutto viaggi in auto e astensione da attività fisica intensa per due settimane.

COMPLICANZE

In caso di evidenza di sanguinamento retroperitoneale o intracapsulare il paziente dovrà essere trasfuso in base al giudizio clinico. Sulla base della TC (che valuterà l'entità e il punto del sanguinamento) e dello stato clinico si deve decidere l'opportunità di una procedura angiografica di embolizzazione.

In caso di formazione di coaguli nella via urinaria (colica renale, ostruzione ureterale, coaguli in vescica) (4% dei casi) è sufficiente mantenere un'abbondante idratazione e valori pressori rigorosamente normali. E' sconsigliato l'utilizzo di procoagulanti che favoriscono la formazione di coaguli nelle vie escretrici. Una fistola artero-venosa si forma nel 18% dei casi circa. È in genere asintomatica e si risolve spontaneamente in 1-2 anni. Le fistole artero-venose sintomatiche (macroematuria, ipotensione, scompenso cardiaco) sono rare. La fistola artero-venosa è ora agevolmente diagnosticata con la tecnica eco-color doppler e se gravemente sintomatica può essere trattata con embolizzazione mediante cateterismo arterioso.

CONCLUSIONI

Il progresso delle tecniche di visualizzazione ecografica, il miglioramento e l'ecogenicità dei nuovi aghi automatici, la modalità di esecuzione in posizione SALP, senza tralasciare il giudizio clinico nel singolo paziente dell'operatore ha modificato la lista delle controindicazioni assolute. Una recente revisione sistematica di 34 studi presenti in letteratura ha dimostrato un ridotto rischio di complicanze clinicamente rilevanti, quali macroematuria e necessità di emotrasfusione, e pertanto la biopsia renale percutanea può restare nell'ambito delle competenze cliniche dello specialista nefrologo.