

INDAGINE RETROSPETTIVA SULL'ESECUZIONE DELLE BIOPSIE RENALI IN PIEMONTE

Cristiana Rollino¹, Franca Giacchino², Silvana Savoldi³, Federico Marazzi⁴, Michela Ferro¹, Alessandro Amore⁵, Luca Besso⁶, Marco Quaglia⁷, Marco Manganaro⁸, Pier Eugenio Nebiolo⁹, Piero Stratta⁷, Giuseppe Segoloni⁶, Rosanna Coppo⁵

¹Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. G. Bosco, Torino

²Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Ivrea, Ivrea (TO)

³Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié, Cirié (TO)

⁴Nefrologia e Dialisi, ASL Cuneo 1, Cuneo

⁵Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

⁶Nefrologia e Dialisi, Ospedale Molinette, Torino

⁷Nefrologia e Dialisi, Università del Piemonte Orientale, Novara

⁸Nefrologia e Dialisi, Osp. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

⁹Nefrologia e Dialisi, Ospedale Umberto Parini, Aosta

Collaborators: ^aBorzumati Maurizio, ^bCaligaris Fulvia, ^cCesano Giulio, ^dChiarinotti Doriana, ^eCostantini Luigia, ^fCravero Raffaella, ^gGuarnieri Andrea, ^hLicata Carolina, ⁱManes Massimo, ^lMarcuccio Cristina, ^mMariano Filippo, ⁿPignone Eugenia, ^oPatti Rosaria Rita, ^pVaccaro Valentina, ^qVella Maria Carmela, ^rdella Volpe Mario, ^sRoccatello Dario

^aUnit of Nephrology and Dialysis, Verbania

^bUnit of Nephrology and Dialysis, Asti

^cUnit of Nephrology and Dialysis, Ospedale Martini, Torino

^dUnit of Nephrology and Dialysis, Ospedale Maggiore, Novara

^eUnit of Nephrology and Dialysis, Ospedale S. Andrea, Vercelli

^fUnit of Nephrology and Dialysis, Ospedale di Biella, Biella

^gUnit of Nephrology and Dialysis, Santa Croce e Carle Hospital, Cuneo

^hUnit of Nephrology and Dialysis, Mauriziano Hospital, Torino

ⁱDepartment of Medicine Area, Unit of Nephrology and Dialysis, CTO Hospital, Torino

^lUnit of Nephrology and Dialysis, Rivoli (TO)

^oUnit of Nephrology and Dialysis, Novi L. (AL)

^pCMID, Torino

Restrospective analysis of the renal biopsy activity in Piedmont

The Piedmont Group of Clinical Nephrology has compared the activity of 18 nephrology centers in the region Piedmont/Valle d'Aosta with regard to renal biopsy (RB). Data on the RBs performed in every nephrology unit, taking into account their entire experience (in some cases spanning more than 30 years), were analyzed. 3396 RBs were performed between 1996 and 2011. Thirty to forty percent were done in patients aged ≥ 65 years (1568 in patients ≥ 65 years, 29 in patients ≥ 85 years). 598 BRs were performed in children over the last 20 years. The following contraindications to RB were considered: chronic renal failure by 8 centers (44.4%), serum creatinine (SCr >3 mg/dL) by 3 centers, longitudinal renal size <8 cm by 3 centers, and renal cortex thickness <1 cm by 2 centers. 1798 RBs were performed in patients with SCr >2 mg/dL and 275 in patients on dialysis. The percentage of RBs performed in patients with SCr >2 mg/dL ranged from 27% to 55% between centers. As regards RB in the course of acute renal failure in an ANCA-positive context, 4 centers allowed administration of corticosteroids and 8 centers administration of immunosuppressive treatment as well, even in the absence of histological data. In drug-related nephropathies, RB was considered indicated to confirm the

KEY WORDS:

Antiaggregants,
Elderly,
Renal biopsy,
Renal failure

PAROLE CHIAVE:

Anti-aggregazio-
ne,
Anziani,
Biopsia renale,
Insufficienza
renale

hypothesis of immunoallergic interstitial nephropathy either if the responsible drug was not among the traditional ones known to induce tubulo-interstitial renal disease or if the pharmacological hypothesis seemed no longer sufficient to justify the renal presentation. All centers but one were against performing RB in case of atheroembolic disease. Three centers performed RB in the intensive care unit. As regards RB in patients undergoing treatment with anticoagulants, aspirin was discontinued 5-14 days before the procedure (mean 8 days) and given again 7-15 days afterwards (mean 11.4 days). Ten centers replaced the anticoagulants with low-dose heparin, which was discontinued the day before the procedure; 11 centers asked advice from cardiologists. RB was repeated in 113 cases after a delay of 1 month to 8 years from the first RB. Our analysis shows uniformity in the approach to RB in this Italian region, with some differences compared with the literature: particular attention was paid to severely critical patients, elderly patients, and patients treated with anticoagulant drugs.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Divisione Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.G. Bosco
Piazza Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

INTRODUZIONE

La biopsia renale (BR) è lo strumento principale per il nefrologo per porre una diagnosi di certezza e per la prescrizione di una terapia mirata.

Tuttavia, i cambiamenti demografici e la maggiore complessità dei malati di oggi possono rendere l'approccio alla biopsia più problematico che in passato.

Per questa ragione si è pensato di mettere a confronto l'atteggiamento dei nefrologi piemontesi verso questa metodica relativamente ad alcuni contesti clinici, valutando indicazioni e criticità: gli anziani, l'insufficienza renale cronica, l'insufficienza renale acuta, la terapia con antiaggreganti o anticoagulanti, i bambini e la ripetizione della biopsia renale.

METODI

Per mettere a confronto l'approccio biopsico adottato nei diversi centri di nefrologia del Piemonte, è stato organizzato un incontro che si è basato su una traccia, rappresentata da alcuni quesiti relativi a: 1) biopsia renale nell'anziano, 2) biopsia renale in corso di insufficienza renale cronica, 3) biopsia renale in corso di insufficienza renale acuta, 4) biopsia renale in terapia con antiaggreganti o anticoagulanti, 5) biopsia renale nei bambini e 6) ripetizione della biopsia renale.

Le domande a cui i centri hanno risposto sono state:

A - La biopsia renale nell'anziano

- 1) Quante BR in pazienti di età ≥ 65 anni avete effettuato nel vostro centro negli ultimi 20 anni?
- 2) Quante BR in pazienti di età ≥ 85 anni avete effettuato nel vostro centro negli ultimi 20 anni?

- 3) Alla luce delle attuali conoscenze cliniche e dell'esperienza personale ritenete che la biopsia renale nel paziente anziano sia realmente necessaria?
- 4) Alla luce dell'esperienza personale e delle attuali conoscenze cliniche, ritenete che sia opportuno riconsiderare la definizione di anziano in medicina?

B - La biopsia renale nell'insufficienza renale cronica (IRC)

- 1) Considerate controindicata la biopsia renale in caso di insufficienza renale? Se sì, a partire da quale livello funzionale?
- 2) Quante biopsie renali sono state fatte nel vostro centro con Crs >2 mg/dL?
- 3) Quante biopsie renali sono state fatte nel vostro centro a pazienti in dialisi?
- 4) Adottate un atteggiamento precauzionale nei pazienti con insufficienza renale?
- 5) Quale indicazione ritenete abbia la biopsia renale nell'insufficienza renale cronica?

C - La biopsia renale in corso di insufficienza renale acuta (IRA)

- 1) In un contesto ANCA positivo con sindrome renopolmonare acuta effettuate sempre la biopsia renale prima della terapia?
- 2) Ritenete che in casi di persistenza di insufficienza renale anche dopo la risoluzione di componenti pre- o post-renali possa essere indicato effettuare una biopsia renale?
- 3) Nell'insufficienza renale acuta associata a una discrasia plasmacellulare effettuate sempre la biopsia renale? La fate precedere dalla biopsia ossea?
- 4) Ritenete che nell'insufficienza renale acuta da far-

maci la biopsia renale trovi indicazione? Se sì, quando?

- 5) Ritenete opportuno eseguire la biopsia renale in un sospetto di ateroembolia colesterinica?
- 6) Avete mai eseguito biopsie renali in pazienti in rianimazione? Quanti casi?

D - La biopsia renale in terapia con antiaggreganti o con anticoagulanti

- 1) Qual è l'approccio biotico del vostro centro nei pazienti in terapia con antiaggreganti o anticoagulanti: tempi di sospensione prima della procedura e di reinserimento dopo, sostituzione dell'antiaggregante con eparina, sostituzione dell'anticoagulante orale con eparina, monitoraggio ematochimico?
- 2) Chiedete un parere cardiologico prima della sospensione dell'antiaggregante/anticoagulante nei pazienti con cardiopatia ischemica o portatori di *stent* o con pregresso *ictus*?
- 3) Consultate l'ematologo? Se sì, in quali casi?

E - La biopsia renale nei bambini

- 1) Effettuate biopsie renali nei bambini? Se sì, a partire da quale età?
- 2) È il nefrologo o un altro operatore che le effettua?
- 3) Quale procedura utilizzate (sedazione con *Ipnovel*? *EMLA*? Intubazione, posizione prona, riposo a letto?)
- 4) Lasciate un genitore presente durante la manovra? Effettuate la biopsia in camera operatoria?

F - Ripetizione della biopsia renale

- 1) In quanti casi è stata proposta una ribiopsia negli ultimi 5 anni nel vostro centro?
- 2) Quali sono state le patologie renali per cui è stata ripetuta la biopsia renale nel vostro centro?
- 3) Quanto tempo è passato in media tra il precedente accertamento biotico e il successivo? Pensate che ci sia un limite di tempo minimo da considerare?
- 4) Quali sono nella vostra esperienza le indicazioni a ripetere la biopsia renale (esclusa la mancanza di materiale utile alla prima biopsia)?
- 5) Al di là di un successivo controllo, ritenete che in altri casi vi possa essere un'indicazione a ulteriori biopsie?
- 6) In quanti casi la ripetizione della biopsia vi ha indotto a modificare l'atteggiamento terapeutico, anche in senso di astensione dal proseguire una terapia?

RISULTATI

Hanno partecipato alla riunione 18 centri nefrologici del Piemonte su 26 (69.2%), esponendo la loro casistica.

A - La biopsia renale nell'anziano

I dati sono riportati nella Tabella I.

È condiviso da tutti i nefrologi il fatto che la definizione di anziano debba essere rivista e che non sia più adatto riferirla all'età >65 anni.

I relatori hanno espresso un'opinione uniforme sul fatto che l'indicazione alla biopsia renale dipenda dalle condizioni cliniche generali, dall'età biologica, dal tipo di nefropatia e dalle possibilità terapeutiche che si ipotizzano piuttosto che dall'età anagrafica. Tuttavia, nessuno ha mostrato di ritenere controindicato in assoluto l'approccio biotico nel paziente "grande anziano".

Le biopsie effettuate a pazienti di età >85 anni sono state 29 e a pazienti di età >65 anni 1568.

B - La biopsia renale nell'insufficienza renale cronica (IRC)

I risultati sono riportati nella Tabella II.

Otto centri (44.4%) ritengono controindicata la biopsia renale in IRC. Tre centri ritengono controindicata la

TABELLA I - BIOPSIE RENALI EFFETTUATE NEI CENTRI DI NEFROLOGIA DEL PIEMONTE IN PAZIENTI DI ETÀ ≥65 E ≥85 ANNI

Centro	≥65 anni	65-74 anni	75-84 anni	≥85 anni
Aosta	20			3
Rivoli	9			1
Verbania	35	25	10	0
Cuneo	239	171	66	2
Biella	45	44	1	0
Cirié	26	25	1	0
Ivrea	73	48	25	0
Novara Osp. Maggiore	48			1
Novara Università	73	58	15	0
Alessandria	51	44	4	1
Novi	5			-
Asti	52			0
Torino Osp. Molinette	290	220	67	3
Torino Osp. Martini	20			0
Torino Osp. S. G. Bosco	475	317	158	16
Torino Osp. Mauriziano	8			0
Torino CMID	95			2
Torino Osp. CTO	4			0
Totale	1568			29

TABELLA II - CONFRONTO IN RELAZIONE A CASI DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Centro	Controindicaz. alla biopsia in IR	N. biopsie con Crs >2 mg/dL	N. biopsie in paz. in dialisi /N ESRD	Precauzioni	Indicazioni
Aosta	No	30	0	>cautela	Se ter. mirata
Rivoli	No	16	2	-	Se ter. mirata/per trap.
Verbania	Se Crs >3 mg/dL	20	8/5	No	Malattia sistemica
Cuneo	Se spessore corticale <1 cm	261	50/9 in HD	No eparina	Se ter. mirata
Biella	Se Clear. Creat. <30 mL/min	47	6/1	Controllo PA, anemia, plasma, DDAVP	Se ter. mirata
Cirié	No	34 (54.8%)	6 (10%) /0	DDAVP	Se importante conoscere nefrop. causale
Ivrea	No	46 (43.8%)	22 (20.9%) /3	DDAVP, Hb >10 g/dL	IRC nota in peggiornamento /per trap.
Novara Osp. Maggiore	Se spessore corticale ridotto	60 (36%)	5 (3%)/0	Ht >25%	
Novara Università	No	80 (30%)	1	HD prima, Hb >10 g/dL, correz. piastrinop.	Persistente attività nefrop./per trap.
Alessandria	Se volumetria ridotta	12 (27.9%)	3/1	No	Se ter. mirata/per trap.
Novi Ligure		6 (60%)	2 (20%)	DDAVP	-
Asti	No	51	6	DDAVP se Crs >1.5 mg/dL	Se ter. mirata/per trap.
Torino Osp. Molinette	No	481	142	DDAVP	Se ter. mirata/per trap.
Torino Osp. Martini	No	22	0	DDAVP se Crs >1.5 mg/dL	Se ter. mirata/ per trap.
Torino Osp. S. G. Bosco	Se reni <8 cm	558	22/3	DDAVP se Crs >3.5 mg/dL	Se ter. mirata/per trap. /forme familiari
Torino Osp. Mauriziano	Se Crs >3 mg/dL	4 (13.3%)	0	> cautela	Persistente attività /per trap.
Torino CMID	Se reni <7 cm	66 (21.2%)	0	DDAVP	Diagnosi e terapia
Torino Osp. CTO	No	4	0	> cautela	Se ter. mirata
Totale		1798	275		

Legenda: controindicaz.: controindicazione; Crs: creatinina sierica; paz.: pazienti; ter.: terapia; trap.: trapianto; HD: emodialisi; Clear. Creat.: clearance creatinica; PA: pressione arteriosa; DDAVP: desmopressina; nefrop.: nefropatia; IR: insufficienza renale; ESRD: numero di pazienti con diagnosi istologica di End Stage Renal Disease.

BR con creatininemia (Cr_s) >3 mg/dL, 3 centri in caso di diametro longitudinale renale <8 cm, 2 centri con corticale renale <1 cm.

La percentuale di BR effettuate a pazienti con Cr_s >2 mg/dL (in 6 centri è stato possibile calcolare questo dato) varia dal 27 al 55%.

Undici centri (61%) effettuano BR anche a pazienti in dialisi, con percentuali che variano dal 3 al 21% di tutte le biopsie effettuate.

In Piemonte sono state effettuate in tutto 1798 BR con Cr_s >2 mg/dL e 275 a pazienti in dialisi.

In caso di contrazione funzionale, il 69% dei centri adotta precauzioni particolari. Il 50% (9 centri) impiega la Desmopressina per contrastare la piastrinopatia uremica, pur con un tempo di stillicidio nella norma. Due centri correggono anche l'anemia quando i livelli di emoglobina sono <10 g/dL.

Tutti i centri condividono le indicazioni alla BR in caso di insufficienza renale avanzata: quando si ipotizza la possibilità di una terapia mirata e per conoscere la nefropatia causale in funzione di un futuro trapianto.

C - La biopsia renale in corso di insufficienza renale acuta (IRA)

I dati sono riportati nella Tabella III.

Tutti i centri condividono la necessità di effettuare una BR in caso di IRA in contesto ANCA positivo. Tuttavia, in 4 centri si ammette la somministrazione di steroidi pur in assenza del quadro istologico, quando la situazione clinica richieda un trattamento urgente; 8 centri somministrano anche la terapia immunodepressiva prima della biopsia.

12/12 centri concordano sul fatto che la persistenza di IR dopo la risoluzione di componenti pre- o post-renali rappresenti un'indicazione alla biopsia renale.

In caso di mieloma, 5/13 centri ritengono che sia indicata la BR anche nell'ipotesi di una "Cast nephropathy". Otto centri la ritengono indicata solo in caso di presenza di proteinuria glomerulare (nel sospetto quindi di amiloidosi o di *light chain disease*).

Nelle nefropatie da farmaci l'atteggiamento è invece più differenziato. Un centro ritiene indicata la BR per confermare un'ipotesi di nefropatia interstiziale immunoallergica e per dare quindi valido fondamento a una terapia steroidea. Altri centri (3) ritengono che la BR sia da effettuare solo se il farmaco indiziato non sia tra quelli noti come responsabili di nefropatia tubulo-interstiziale. Altri centri (7) pensano che la BR si debba effettuare solo se la situazione clinica rimane immutata e cioè se l'ipotesi farmacologica non sembri più sufficiente per giustificare il quadro renale.

Tutti i centri tranne uno sono contrari a eseguire una BR in caso di patologia ateroembolica e vengono

infatti sottolineati l'importanza del quadro clinico e dell'anamnesi e il possibile ricorso alla biopsia cutanea.

Tre centri hanno effettuato BR in rianimazione.

D - La biopsia renale in terapia con antiaggreganti o con anticoagulanti

I risultati sono riportati nella Tabella IV.

Tutti i centri sostituiscono l'anticoagulante con l'eparina a basso peso molecolare, che viene sospesa il giorno prima della biopsia.

I nefrologi sono consapevoli della diversa durata dell'effetto antiaggregante di clopidogrel, aspirina, ticlopidina e indobufene.

L'aspirina viene sospesa 5-14 giorni prima della procedura biopsica (media 8.1 giorni) e reinserita 7-15 dopo (media 10.8 giorni). Il clopidogrel e la ticlopidina vengono sospesi due settimane prima della biopsia in un centro, 10 giorni prima in un altro centro e negli altri 7 giorni prima.

Dieci centri sostituiscono l'antiaggregante con l'eparina a basso peso molecolare, sospesa il giorno prima della procedura. Tuttavia, è ormai conoscenza diffusa la non correttezza di tale strategia nel caso di pazienti con cardiopatia ischemica o portatori di *stent* vascolare. Infatti 11 centri si rivolgono d'abitudine ai consulenti cardiologi per un parere circa la possibilità della sospensione dell'antiaggregante.

Otto centri chiedono anche il parere dell'ematologo per i casi con anomalie della coagulazione.

E - La biopsia renale nei bambini

Nessun centro piemontese, a eccezione del Regina Margherita, effettua BR a bambini, se non in modo sporadico. Le indicazioni alla BR nei bambini differiscono dall'adulto, soprattutto per quanto riguarda la sindrome nefrosica, in cui si istituisce un trattamento all'esordio e la BR viene effettuata solo nei casi che non rispondono allo steroide e all'aggiunta dell'immunosoppressore. Nella sindrome nefrosica, inoltre, la biopsia renale viene effettuata quando il trattamento con inibitori della calcineurina si prolunga per più di 3 anni.

Nei bambini al di sotto dei 4 anni di età la manovra biopsica viene eseguita in anestesia generale. Per i bambini più grandi, la BR è eseguita in anestesia locale con la presenza di un genitore durante la manovra stessa.

Presso la Nefrologia dell'Ospedale Regina Margherita sono state effettuate 598 BR negli ultimi 20 anni, anche se con la familiarizzazione alla manovra da parte dei nefrologi si è assistito a un aumento progressivo di BR negli ultimi 10 anni, con un numero di circa 30-40 BR/anno.

TABELLA III - CONFRONTO IN RELAZIONE A CASI DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Centro	BR in Sd. rene-polmone prima della ter.	BR dopo risoluz. IR pre-post-renale	Mieloma	Nefrop. da farmaci	Atero emb.	Rian.
Aosta	Non sempre	Sì	No	Sì	Sì	2 casi
Rivoli	Anche dopo	Sì	Sì	Sì, se persiste IR	No	-
Verbania	Sì	Sì, se IR	Sì	Sì, se il danno funz. è grave	In casi selezionati	No
Cuneo	Sì	Sì, se persiste IR	Questa indicaz. è in corso di rivalutaz.	Sì, se si tratta di farmaco non noto per dare nefrop. interstiziale	No	No
Biella	Anche dopo terapia	Dipende dal sospetto clinico	No	Dipende dal farmaco	No	No
Cirié	Anche dopo terapia	Dipende dal sospetto clinico	No	In caso di altro sospetto diagnostico	No	No
Ivrea	Sì	Sì, se persiste IR	No	Sì, se persiste IR	No	No
Novara Osp. Maggiore	Sì	Sì, se persiste IR	Sì	Sì, se andamento sfavorevole	No	No
Novara Università	Sì, anche dopo steroide	Sì, se si pensa ad altra nefropatia	Sì	Sì se nefrop. immunoall.	No	No
Alessandria	Anche dopo steroide	Sì, se persiste IR	No	Sì nel trap. e nel sospetto di nefrop. interstiziale	No	No
Novi Ligure	Sì	Sì, se persiste IR	No	-	-	2
Asti	Non sempre	Sì, se persiste IR	-	Sì, se persiste IR	No	No
Torino Osp. Molinette	Non sempre	Sì, se persiste IR o se si pensa ad altra nefropatia	No	Per DD con NTA	No	No
Torino Osp. Martini	No, se ad alto rischio	Sì, se persiste IR	No	Sì, se persiste IR	No	1 caso
Torino Osp. S. G. Bosco	Anche dopo steroide	Sì, se persiste IR e per DD con NTA	Sì	Sì, in funzione del farmaco o se altro sospetto dg	No	No
Torino Osp. Mauriziano	No	Sì, se persiste IR	No	No	No	No
Torino CMID	Sì	Sì, se persiste IR	Sì	Sì	Sì	No
Torino Osp. CTO	No	Sì, se persiste IR	No	Sì, se persiste IR	No	No

Legenda: BR: biopsia renale; Sd.: sindrome; ter.: terapia; IR: insufficienza renale; risoluz.: risoluzione; trap.: trapianto; nefrop.: nefropatia; atero-emb.: ateroembolismo colesterinico; Rian.: Rianimazione; immunoall.: immunoallergica; DD: diagnosi differenziale; NTA: necrosi tubulare acuta

TABELLA IV - BIOPSIA RENALE E TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Centro	Giorni di sospensione dell'aspirina prima della BR	Giorni dopo cui si reintroduce l'aspirina	Sostituz. Warfarin con LMWH	Parere cardiologico	Parere ematologico
Aosta	10	10-15	Non sempre	Talvolta	Se piastrinop. o alteraz. parametri coag.
Rivoli	7	-	Sì	Sì	Sì
Verbania	5	7	-	Raramente	In caso di sospetto mieloma
Cuneo	7	7	Sì	Raramente	No
Biella	6-8	15	Sì	Sì	Se piastrinop.
Cirié	7	14	Sì	Se stent	-
Ivrea	7	7	Sì	Casi selezionati	Casi selezionati
Novara Osp. Maggiore	7	10-15	Sì	Casi selezionati	-
Novara Università	7	15	Sì	Se stent, CAD, ictus	No
Alessandria	7-10	14	-	Se stent o grave rischio	Se piastrinop. o alteraz. parametri coag.
Novi Ligure	7	-	Sì	Sì	-
Asti	10	7	Sì	-	Se alteraz. parametri coag.
Torino Osp. Molinette	5	15	Sì	Sì	Se alteraz. parametri coag.
Torino Osp. Martini	10	7	Sì	Sì	Se alteraz. parametri coag.
Torino Osp. S. G. Bosco	7	10	No se antiaggr.	Se IMA recente, valvole protesiche, stent	Se alteraz. parametri coag.
Torino Osp. Mauriziano	7	10	-	CAD, stent	Se allungam. PFA 100 o Sd. da APA
Torino CMID	14	10	Sì	Sì	Se a rischio
Torino Osp. CTO	14	-	Sì	Sì	NO
Totale	8.1	10.8			

Legenda: BR: biopsia renale; Sd.: sindrome; sostituz.: sostituzione; LMWH: *low molecular weight heparin*; piastrinop.: piastrinopenia; CAD: cardiopatia ischemica; antiaggr.: antiaggregante; IMA: infarto miocardico; APA: anticorpi anti-fosfolipidi.

TABELLA V - LA RIBIOPSIA

Centro	N. di riopsie effettuate	Nefropatie	Intervallo tra le due biopsie	Indicazione	Eventuale 3° biopsia	Modif. diagnosi	Modif. ter.
Aosta	4	2 RP, 2 IgA	3 mesi-5 aa	Ter.	No		4/4
Rivoli	3	2 IgA, 1 GNM	4-5 aa	Peggioram. in LES	-		2/3
Verbania	1	GNLM e NTA	1 mese	Doppia causa di danno renale	-	0	0/1
Cuneo	19	4 LES, 3 vasc., 4 GNM, 3 IgA, 2 GSF, 1 LM, 1 MGUS, 1 NAS	59 mesi	Riacutizzaz. di nefrop.		0	14/19 (74%)
Biella	6	3 GNM, 2 vasc., 1 GSF	-	RP/LES/nuova GN		1	5/6
Cirié	2	1 LES, 1 Sch-H	5-10 aa	LES; quadri dubbi	Sì	1	-
Ivrea	3	1 GSF, 1 GNM, 1 vasculite	Non limite	Recidive; per decidere ter.		0	2/3
Novara Osp. Maggiore	5	1 LES, 1 LM, 1 GNM, 1 RP, 1 diagnosi incerta	-	LES, CyA, peggioramento funzionale			2/5
Novara Università	5	1 LES, GNMP, 1 IGA, 1 RP, 1 LM	1.5 aa	Mancata risposta ter., per gravidanza, per peggioram. funzionale	Sì	1	5/5
Alessandria	3	1 GNM, 1 LM, 1 IgM	10 aa	Recidive, non risposta, progressione, nuovi eventi	Sì	2	2/3
Asti	4	1 LES, 3 GNM	38 mesi	LES, recidive, per ter.	-		-
Torino Osp. Molinette	24	4 LM, 6 LES, 3 GNM, 2 GN prol. mes., 1 crio, 1 linfoma, 2 GNMP, 3 IgA, 1 RP, 1 rene normale	105 mesi±83	Peggioramento, SN, controllo, andamento anomalo	Sì	11	13/22
Torino Osp. Martini	0			Recidiva LES, vasculite, recidiva GN			
Torino Osp. S. G. Bosco	31	5GSF, 4 LES, 2 vasculiti, 10 IgA, 2 GNM, 2 GN fibrill., 2 crio, 1 NTA, 1 interst., 1 LM, 1 ESRD	5.8 aa (1 mese-17 aa)	Recidive, evoluzione, risposta, nuova ter., ulteriori elementi	Sì	4	31/31
Torino Osp. Mauriziano	3	1 Amil, 1 GNM, 1 LES	6 mesi, 10 aa, 4 aa	Variazione quadro	Sì		3/3
Torino Osp. CTO	0	-	-	-	-		-

Legenda: N: numero; modif. diagnosi: N di casi di cui la riopsia ha evidenziato una diversa diagnosi; modif. ter.: N di casi in cui la riopsia ha indotto una modificazione terapeutica; vasc.: vasculite; RP: glomerulonefrite rapidamente progressiva, IgA: glomerulonefrite a depositi di IgA; GSF: glomerulosclerosi focale e segmentaria; GNMP: glomerulonefrite membrano-proliferativa; GNM: glomerulonefrite membranosa; GN fibrill.: glomerulonefrite fibrillare; LES: *lupus erithematosus sistemico*; LM: glomerulopatia a lesioni minime; SN: sindrome nefrosica; ter.: terapia; CyA: ciclosporina A; crio: glomerulonefrite secondaria a crioglobulinemia; GN glomerulonefrite; NTA: necrosi tubulare acuta; amil.: amiloidosi; ESRD: end stage renal disease; MGUS: *monoclonal gammopathy of undetermined significance*; NAS: *nephroangiosclerosis*; Sch-H: Schoenlein-Henoch.

F - Ripetizione della biopsia renale

I risultati sono riportati nella Tabella V.

In Piemonte sono state ripetute biopsie renali in 113 casi, dopo un intervallo di tempo di 1 mese-8 anni.

Le ribiopsie sono state effettuate per peggioramento funzionale, recidiva del quadro clinico e modificazione dello stesso, per valutare la risposta alla terapia e per capire le ragioni di una non risposta, in previsione di un trapianto di rene o di una gravidanza.

Non si preclude la possibilità di effettuare anche biopsie multiple: l'indicazione più tipica per questo è la nefropatia lupica.

DISCUSSIONE

In questo confronto tra i centri piemontesi sulla biopsia renale, si sono affrontate le tematiche relative ai protocolli di esecuzione della biopsia renale e alle indicazioni in alcune situazioni cliniche: l'anziano, l'insufficienza renale acuta e cronica, la biopsia renale nei pazienti con assunzione di antiaggreganti e la ripetizione della biopsia renale.

È opinione comune che sia opportuno rivalutare la definizione di anziano, storicamente riferita a un'età >65 anni: Bismarck, il cancelliere dell'Impero Germanico, selezionò i 65 anni come limite di età al quale i cittadini sarebbero stati in grado di partecipare al piano nazionale pensionistico (1). Anche l'OMS fa riferimento all'età di 65 anni. Ancora Orimo (1) parla di anziano giovane (*early*) (65-74 anni), anziano vero (*late*) (75-85 anni) e grande anziano (*very*) (>85 anni). Con l'allungamento della vita media, è opportuno ormai riferirsi al "grande anziano".

Durante l'incontro è stato saggiamente discusso come l'anziano sia il soggetto nel quale è spesso difficile poter distinguere tra ciò che è da ricondurre all'invecchiamento e ciò che è invece espressione di malattia. Nella valutazione delle indicazioni e dei rischi connessi con qualunque procedura diagnostica (compresa la biopsia renale) è forse, quindi, più opportuno valutare non tanto l'età anagrafica quanto la fragilità del soggetto (concetto a cui si riferisce Fried (2)) e le possibili ricadute pratiche terapeutiche.

La letteratura riporta come l'indicazione più comune alla biopsia renale nell'anziano sia l'insufficienza renale acuta (esperienza dei Registri francese e spagnolo (3, 4)), seguita dalle glomerulonefriti, in particolare dalla forma proliferativa extracapillare, e dalle vasculiti (5), e sottolinea come l'utilità di una biopsia renale, gravata peraltro da complicanze modeste (3-5), sia dimostrata dalla sopravvivenza a 3 anni di questi pazienti e dalle possibilità terapeutiche concrete (81% dei casi secondo Brown (6)).

Circa il 30-40% delle biopsie renali in Piemonte è eseguito a pazienti di età ≥ 65 anni. L'esperienza piemontese ricalca, quindi, quella della letteratura, con complicanze biotipiche molto rare e informazioni cliniche che svolgono un ruolo fondamentale nella scelta delle opzioni terapeutiche (compresa l'astensione dal trattamento).

Pur non esistendo una preclusione *a priori* alla biopsia nei pazienti >85 anni, il numero di biopsie renali a pazienti di quell'età è, per ora, minimo (29 pazienti in tutto) (Tab. I).

Per quanto riguarda la biopsia renale in corso di insufficienza renale cronica, in Piemonte sono state effettuate in tutto 1798 BR con Crs >2 mg/dL e 275 a pazienti in dialisi. La percentuale di BR effettuate in pazienti con creatinina >2 mg/dL (in 6 centri è stato possibile calcolare questo dato) varia dal 27 al 55%. Malgrado questi dati, bisogna sottolineare come 8 centri su 18 ritengano controindicata la biopsia renale con insufficienza renale (vedi Tab. II, in cui sono riportati i valori funzionali a cui i centri ritengono controindicata la biopsia).

Le indicazioni alla BR in caso di insufficienza renale avanzata sono condivise: quando si ipotizzi la possibilità di una terapia mirata e per conoscere la nefropatia causale in funzione di un futuro trapianto.

Anche questi dati ricalcano quelli internazionali: la prevalenza di IRC al momento della biopsia renale oscilla dal 5% al 37% nei diversi registri di biopsie renali (3, 4).

Concorde è stato l'atteggiamento relativo ai casi di insufficienza renale acuta: nel caso di vasculiti, 4 centri ammettono la possibilità di somministrare steroidi anche in assenza del dato istologico e 8 centri effettuano anche la terapia immunodepressiva prima della biopsia.

Nei mielomi, solo 5/13 centri ritengono che sia indicata la BR anche nell'ipotesi di una "Cast nephropathy", riservando la BR all'accertamento di una glomerulopatia correlata al mieloma e discostandosi quindi dall'atteggiamento rigoroso, che include l'esecuzione della biopsia renale, adottato nei protocolli che valutano la possibilità di rimozione delle catene leggere con metodica extracorporea (7).

Più interessante è stata la discussione relativa alle nefropatie da farmaci, in quanto la biopsia viene considerata uno strumento polifunzionale: per avallare una terapia steroidea nel sospetto di una nefropatia interstiziale immunoallergica, per capire che tipo di danno renale sia stato indotto da un farmaco non conosciuto per essere nefrotossico, per giustificare il quadro renale quando l'ipotesi farmacologica non sembri sufficiente e in caso, per esempio, di mancato miglioramento alla sospensione del farmaco.

Interessante è anche l'approccio all'urgenza: tre soli

centri hanno effettuato biopsie renali in rianimazione. È probabile che con lo sviluppo sempre maggiore delle aree critiche, si debba estendere a contesti diversi l'esecuzione di questa procedura, pur mantenendone la paternità nefrologica.

L'atteggiamento dei nefrologi piemontesi è simile per quanto riguarda le procedure da adottare nei pazienti in terapia con anticoagulanti, con sospensione dell'anticoagulante orale, sostituito dall'eparina a basso peso molecolare, interrotta il giorno prima della procedura.

Diverso è, invece, l'atteggiamento utilizzato in caso di terapia antiaggregante, il che riflette i cambiamenti che si stanno osservando in ambiente cardiologico. L'antiaggregazione è ormai ritenuta insostituibile in alcuni contesti e si sta diffondendo la conoscenza dell'impossibilità della sostituzione anche temporanea con eparina. L'atteggiamento nefrologico è di prudenza in tal senso, anche perché molti nefrologi hanno osservato direttamente problemi clinici maggiori con la sospensione dell'antiaggregante in pazienti cardiopatici o con precedente *ictus* ischemico. Pertanto, sempre più ci si rivolge allo specialista cardiologo o neurologo per un avallo. Ricordiamo a questo proposito alcuni dati di letteratura, oltre a un articolo dedicato su NDT (8): una meta-analisi su 50000 pazienti in terapia con aspirina in prevenzione secondaria ha mostrato che l'interruzione del trattamento risultava in un rischio tre volte più elevato di eventi coronarici maggiori (9). Sono considerati a basso rischio i pazienti in terapia antiaggregante come prevenzione primaria per cardiopatia ischemica o *stroke*, nei quali è quindi ritenuto possibile sospendere la terapia antiaggregante. Sono considerati ad alto rischio i pazienti con recente infarto (<3 mesi), *stroke* (<2 settimane) o posizionamento di stent convenzionale (<6 settimane) o di stent medicato (<12 mesi) (10). Inoltre, viene sottolineato come l'eparina non possa a nessun titolo sostituire l'antiaggregante contro il rischio di trombosi coronarica o dello *stent* (11).

È stato poi trattato il tema della ripetizione della biopsia renale. I convenuti ritengono uniformemente che le indicazioni siano rappresentate da peggioramento funzionale, recidiva di sindrome nefrosica, anomalie urinarie isolate persistenti o modifica delle modalità di presentazione di una nefropatia, diagnosi incerta da puntualizzare, risposta terapeutica incompleta e assenza di risposta a più linee terapeutiche. Soprattutto, si è enfatizzato il fatto che, nei centri con casistiche più consistenti, la ribiopsia abbia permesso modificazioni della terapia nel 50-100% dei casi, anche in senso di astensione.

Fuiano et al. nel 2000 avevano condotto uno studio sulle indicazioni biottiche nelle diverse aree del mondo con invio di un questionario di indagine (12): venivano trattati altri temi rispetto a quelli da noi indi-

viduati, ma emergeva da questo studio la stessa assoluta controindicazione all'esecuzione di biopsie in pazienti con reni di dimensioni ridotte.

CONCLUSIONI

L'analisi condotta, che ha il limite di essere retrospettiva oltre che circoscritta a un'unica regione italiana, ha permesso di confrontare i dati del Piemonte con quelli della letteratura. L'atteggiamento dei nefrologi piemontesi è conforme con i dati internazionali e con gli adattamenti necessari nel panorama medico in continuo cambiamento, con particolare riferimento alle biopsie renali negli anziani, nei quali un ritardo nella terapia può compromettere la situazione clinica in modo irreversibile, data la diminuita capacità di compenso del rene senile (13). Inoltre, solo continuando a effettuare biopsie renali potremo ottenere informazioni per migliori cure e migliori raccomandazioni terapeutiche.

Le stesse attenzioni devono essere rivolte ai malati sempre più gravi dei quali dobbiamo occuparci, cardiopatici, ischemici e vasculopatici, nei quali l'antiaggregazione rappresenta un presidio di salvezza.

RIASSUNTO

Il Gruppo Piemontese di Nefrologia Clinica ha effettuato un'indagine retrospettiva sulle biopsie renali (BR) effettuate presso 18 centri di Nefrologia di Piemonte/Valle d'Aosta.

Sono stati analizzati i dati relativi alla casistica di ogni centro, a partire dal momento in cui è stata avviata l'attività biottica, cioè, in alcuni casi, oltre 30 anni fa. Dal 1996 al 2011 sono state effettuate in Piemonte/Valle d'Aosta 3396 biopsie renali.

Il 30-40% delle biopsie renali (BR) riguarda pazienti di età ≥65 anni (1568 BR ≥65 anni, 29 ≥85 anni).

Sono considerate controindicazioni alla BR l'insufficienza renale cronica da 8 centri (44.4%), una creatinemia (Cr_s) >3 mg/dL da 3 centri o ridotte dimensioni renali da 5 centri (<8 cm in 3 centri, corticale renale <1 cm in 2).

Sono state effettuate 1798 BR con Cr_s >2 mg/dL (27.55% di tutte le biopsie) e 275 a pazienti con insufficienza renale avanzata, che avevano già avviato il trattamento dialitico.

Per quanto riguarda la biopsia renale in corso di insufficienza renale acuta in contesto ANCA positivo, in 4 centri si ammette la somministrazione di steroidi (in 8 centri anche la terapia immunodepressiva) senza che sia disponibile un dato istologico. Nelle nefropatie da farmaci si ritiene indicata la BR per confermare un'ipotesi di nefropatia interstiziale immunoallergica, se il farmaco indi-

ziato non è tra quelli noti come responsabili di nefropatia tubulo-interstiziale oppure se l'ipotesi farmacologica non sembra più sufficiente per giustificare il quadro renale.

Tutti i centri tranne uno sono contrari a eseguire una BR in caso di patologia ateroembolica. Tre centri hanno effettuato BR in rianimazione.

In caso di terapia con antiaggreganti, questi farmaci vengono sospesi 5-14 giorni prima della procedura biotica e reinseriti 7-15 dopo. Dieci centri sostituiscono l'antiaggregante con l'eparina a basso peso molecolare, sospesa il giorno prima della procedura; 11 centri si rivolgono d'abitudine ai consulenti cardiologi.

In Piemonte sono state effettuate 598 BR a bambini negli ultimi 20 anni.

BR sono state ripetute in 113 casi, dopo un intervallo di tempo di 1 mese-8 anni.

L'analisi dimostra l'uniformità dei centri piemontesi nell'approccio alla BR. Alcuni aspetti si discostano dalla letteratura: in particolare è dedicata molta attenzione ai pazienti critici, anziani e, spesso, in terapia con antiaggreganti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Orimo H. [Reviewing the definition of elderly]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2006; 43 (1): 27-34.
2. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; 2005 (31): pe24.
3. Piñçon E, Rioux-Leclercq N, Frouget T, et al. Renal biopsies after 70 years of age: a retrospective longitudinal study from 2000 to 2007 on 150 patients in Western France. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: e120-4.
4. López-Gómez JM, Rivera F; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (3): 674-81.
5. Di Palma AM, d'Apollo AM, Vendemia F, et al. Kidney biopsy in the elderly. *J Nephrol* 2010; 23 (Suppl. 15): S55-60.
6. Brown CM, Scheven L, O'Kelly P, et al. Renal histology in the elderly: indications and outcomes. *J Nephrol* 2012; 25 (2): 240-4. doi: 10.5301/JN.2011.8447.
7. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 745-54.
8. Mackinnon B, Fraser E, Simpson K, et al. Is it necessary to stop antiplatelet agents before a native renal biopsy? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3566-70.
9. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667.
10. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl.): 299S-339S.
11. Di Minno MN, Prisco D, Ruocco AL, et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 279-88.
12. Fuiano G, Mazza G, Comi N, et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-57.
13. Yilmaz R, Erdem Y. Acute kidney injury in the elderly population. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 259-71.