

## La biopsia renale nell'anziano

**Carlo Manno, Anna Maria Di Palma, Elisabetta Manno, Michele Rossini, Loreto Gesualdo**

U.O.C. Nefrologia, Dialisi, Trapianto  
Dipartimento Emergenza e Trapianti d'Organo  
Università Aldo Moro di Bari, Bari

**Corrispondenza a:**  
Carlo Manno  
Email: carlo.manno@uniba.it



Carlo Manno

### ABSTRACT

La biopsia renale e l'esame istologico permettono una corretta diagnosi e un adeguato trattamento di numerose malattie renali acute e croniche. Sebbene la tecnica della biopsia renale percutanea sia stata migliorata dall'utilizzo di guida ecografica e di aghi automatici, essa resta ancora sottoutilizzata soprattutto nella popolazione anziana e nelle patologie associate quale il diabete mellito. Le indicazioni più frequenti nei vari studi su pazienti anziani sono rappresentate dal danno renale acuto e dalla sindrome nefrosica; le diagnosi più frequenti sono patologie suscettibili di terapie specifiche e mirate, quali vasculiti, amiloidosi e nefropatia membranosa. Per quanto concerne il diabete mellito, non sempre la diagnosi istologica è rappresentata dalla tipica nefropatia diabetica, ma spesso possono essere presenti quadri di glomerulonefrite che possono giovare di terapie immunosoppressive. La stessa nefropatia diabetica presenta varie classi che hanno un forte impatto sull'outcome clinico della insufficienza renale terminale. Sebbene la biopsia renale non sia totalmente scevra di pericoli, alcune revisioni sistematiche e studi di registro hanno mostrato che le complicanze emorragiche maggiori, quali macroematuria e necessità di emotrasfusione, sono rare e che l'età anagrafica non costituisce un fattore predittivo del rischio emorragico.

**PAROLE CHIAVE:** Biopsia renale, anziano, complicanze emorragiche.

## INTRODUZIONE

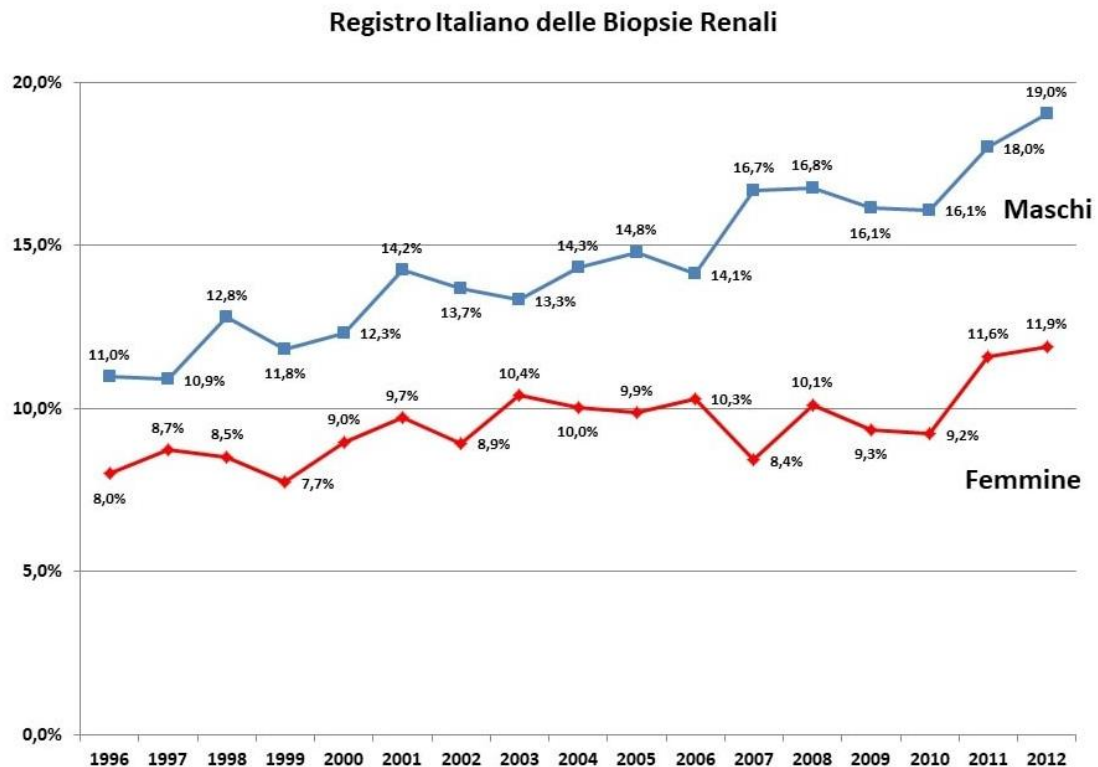
Negli anni 50 molte nefropatie erano sconosciute ai nefrologi e agli anatomopatologi e tali sarebbero rimaste senza l'ausilio della biopsia renale, la cui storia è strettamente legata alla nascita e allo sviluppo della Nefrologia. La biopsia renale permette una corretta diagnosi di numerose malattie renali acute e croniche, in quanto la diagnosi istologica cambia la diagnosi clinica in quasi la metà dei casi, guida il trattamento attraverso la determinazione di attività e cronicità delle lesioni e può cambiare la terapia nel 30-40% dei pazienti (1). Attualmente la procedura della biopsia renale percutanea utilizza la guida ecografica e gli aghi automatici monouso che hanno notevolmente migliorato e facilitato la tecnica, sebbene essa resti ancora sottoutilizzata da parte di molti nefrologi. Inoltre la mancanza di linee guide chiare e globali lascia la decisione di effettuare una biopsia renale all'opinione personale o alla politica dei singoli centri. Resta il fatto che in Europa la percentuale di pazienti che entrano in un programma di trattamento dialitico cronico con la diagnosi di nefropatia sconosciuta è di circa il 16%; anche nel mondo l'applicazione clinica di questa tecnica è ampiamente variabile, sia per l'eterogeneità delle indicazioni che per le risorse economiche e sociali delle varie popolazioni. Una recente ampia revisione della letteratura sui Registri Nazionali e Internazionali ha valutato le principali indicazioni cliniche che determinano il ricorso alla biopsia renale; in tutti i Registri esse erano costituite prevalentemente da sindrome nefrosica, sindromi nefritiche e anomalie urinarie, mentre erano meno frequenti la presenza di insufficienza renale cronica o di danno renale acuto ("acute kidney injury") (2). Alla luce di questi dati epidemiologici, è evidente come numerosi siano i campi in cui si può espandere l'utilizzo della biopsia renale; molto importanti sono le indicazioni nei soggetti anziani, in quanto, soprattutto nel mondo occidentale, sono in continuo aumento l'età anagrafica della popolazione e le patologie ad essa associate, quali ad esempio il diabete mellito.

## LA BIOPSIA RENALE NELL'ANZIANO

Nella pratica clinica nefrologica esiste una certa riluttanza ad effettuare una biopsia renale nella popolazione anziana per due fondamentali convinzioni: a) nella popolazione anziana le malattie renali biopicamente accertate sono rare e la diagnosi clinica è sufficiente ad inquadrare la nefropatia; b) la biopsia renale è estremamente pericolosa soprattutto nei soggetti anziani. Per quanto concerne il primo punto, la revisione citata in precedenza ha mostrato che nei principali studi riportati in letteratura, la definizione della popolazione anziana studiata era notevolmente variabile; molti studi consideravano l'età maggiore di 60 o 65 anni, alcuni maggiore di 70 o 75 anni, mentre pochi studi erano focalizzati su pazienti molto anziani con età maggiore di 80 o 85 anni; in tutti gli studi le indicazioni principali erano costituite dalla sindrome nefrosica e dal danno renale acuto (2). In uno studio su 235 pazienti con età maggiore di 80 anni le indicazioni più frequenti erano il danno renale acuto, l'insufficienza renale cronica e la sindrome nefrosica; le diagnosi più frequenti erano costituite dalle glomerulonefriti pauci-immuni o vasculiti e dalle nefriti tubulo-interstiziali, mentre nei pazienti con sindrome nefrosica era frequente il riscontro di nefropatia membranosa e di amiloidosi (3). Un confronto con i pazienti meno anziani (età maggiore di 60 anni) mostrava una più elevata percentuale di vasculiti nella popolazione molto anziana. Il dato più interessante dello studio era costituito dal riscontro che nel 67% dei pazienti molto anziani era possibile modificare in maniera mirata il trattamento. Un altro studio su 235 pazienti molto anziani (età maggiore di 80 anni) presenti nel Registro Spagnolo delle biopsie renali ha mostrato che le indicazioni più frequenti erano il danno renale acuto e la sindrome nefrosica; le diagnosi più frequenti erano vasculiti, amiloidosi e nefropatia membranosa (4). Analoghi risultati sono stati riscontrati in due studi effettuati su popolazioni cinesi in pazienti con età maggiore di 60 o 65 anni;

gli stessi studi dimostravano che le frequenze assolute e percentuali di biopsie renali effettuate in queste fasce d'età erano in costante aumento negli anni (5, 6).

Per quanto concerne l'Italia, i dati del Registro Italiano delle Biopsie Renali nel periodo 1996-2012 mostrano che la frequenza di pazienti con età maggiore di 65 anni è aumentata dall'8,0 % all'11,9 % per il sesso femminile e dall'11,0 % al 19,0 % per il sesso maschile (Fig. 1).



**Figura 1. Registro Italiano delle Biopsie Renali: frequenza percentuale delle biopsie effettuate nei pazienti con età maggiore di 65 anni nel periodo 1996-2012**

Uno studio sui dati del Registro stesso nei pazienti con età maggiore di 60 anni, confrontati con quelli con età minore di 60 ha mostrato che negli anziani le indicazioni alla biopsia renale sono rappresentate da sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta e le diagnosi più frequenti sono la nefropatia membranosa, l'amiloidosi e le vasculiti; un altro dato interessante era costituito dal fatto che nei soggetti anziani le patologie associate erano soprattutto diabete e ipertensione (7). Un altro studio italiano su 131 pazienti con età maggiore di 75 anni ha mostrato che oltre il 50 % di anziani è stato sottoposto ad una terapia specifica per la patologia diagnosticata mediante biopsia renale, con risposta positiva nel 53 % di essi; gli effetti collaterali del trattamento erano presenti in una percentuale modesta dei casi (8).

Un'attenzione particolare deve essere riservata ai soggetti anziani con diabete mellito. La domanda da porsi è se il danno renale in questi pazienti è sempre una nefropatia diabetica. Molti nefrologi non attribuiscono un ruolo importante alla biopsia renale nei pazienti diabetici in quanto argomentano che questa procedura, non completamente scevra di pericoli, può semplicemente confermare la presenza di nefropatia diabetica nella maggioranza dei casi. Al contrario vi sono due importanti motivi per effettuare una biopsia renale nei diabetici. Il primo consiste nel fatto che nel 2002 è stato pubblicato uno studio multicentrico italiano su 393 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 sottoposti a biopsia renale (9). Il pattern del danno renale riscontrato permetteva di suddividere i pazienti in tre classi di lesioni istopatologiche: a) classe 1 con lesioni istologiche

tipiche della nefropatia diabetica (156 pazienti, pari al 39,6%); b) classe 2 con lesioni istologiche caratterizzate prevalentemente da lesioni ischemiche con marcata arteriolosclerosi e danno cronico tubulo- interstiziale (60 pazienti pari al 15,2%); classe 3 con lesioni istologiche tipiche di una glomerulonefrite (177 pazienti, pari al 45,2 %); questa classe veniva inoltre suddivisa in classe 3a (109 casi di malattia glomerulare associata a nefropatia diabetica) e classe 3b (68 pazienti con esclusiva presenza di altre glomerulonefriti senza nefropatia diabetica). È evidente come i differenti quadri di lesioni istologiche possano giovare di terapie specifiche e mirate sia per la nefropatia diabetica che per l'ipertensione arteriosa e per il tipo di glomerulonefrite. Il secondo motivo consiste nel fatto che nel 2010 è stata pubblicata dalla Renal Pathology Society una classificazione istopatologica della nefropatia diabetica in cui erano identificati 4 patterns di lesioni istologiche che andavano da forme lievi (classe I) a severe (classe IV) (10). Questi differenti aspetti istologici hanno un forte impatto sull'outcome clinico, come recentemente confermato da uno studio che ha riportato una stretta correlazione tra grado di lesioni glomerulari ed interstiziali e sopravvivenza renale (11). Un recente sistematico studio di "pooled analysis" ha incluso 48 lavori sul pattern di danno renale nei pazienti diabetici sottoposti a biopsia renale; i risultati hanno mostrato che la biopsia renale aveva un valore predittivo positivo nel diagnosticare una nefropatia differente da una nefropatia diabetica nel 36,9 % di casi (12).

### COMPLICANZE DELLA BIOPSIA RENALE NELL'ANZIANO

Per quanto concerne i pericoli della biopsia renale nella popolazione anziana, è evidente che i possibili rischi devono essere bilanciati da importanti benefici; il nefrologo non deve trascurare il rischio di complicanze emorragiche e pertanto deve attuare una rigorosa procedura per descrivere i processi clinici da attuare allo scopo di minimizzare questi rischi ed aumentare i benefici; un adeguato ed esplicito consenso informato deve essere preventivamente ottenuto. Le controindicazioni devono essere adeguatamente valutate soprattutto nel soggetto anziano; molte delle controindicazioni assolute sono diventate relative grazie alla guida ecografica e all'utilizzo di aghi automatici. La valutazione individuale nel soggetto anziano deve inoltre tener presente i rischi connessi al sovraccarico idrico e alla progressione della insufficienza renale verso il trattamento dialitico cronico nei soggetti con patologie non adeguatamente diagnosticate e trattate, nonché quelli connessi ai farmaci utilizzati quali corticosteroidi e farmaci immunosoppressori (osteoporosi, infezioni). Molti pazienti anziani assumono farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. In caso di assunzione di ticlopidina, aspirina o clopidogrel, il farmaco va sospeso da almeno cinque a dieci giorni prima ed eventualmente sostituito con un antiaggregante a breve durata d'azione (indobufene), che deve essere sospeso 48 ore prima della biopsia (13). I dicumarolici devono essere sospesi circa 5 giorni prima della biopsia e sostituiti con eparine a basso peso molecolare fino a 12 ore prima della biopsia. In caso di assunzione di anti-infiammatori bisogna attendere almeno 5 giorni prima di effettuare la biopsia (13). In alcuni casi ad elevato rischio emorragico per doppia antiaggregazione piastrinica con acido acetilsalicilico e clopidogrel per recente (< 6-12 mesi) procedura di angioplastica e "stent" coronarici, se la biopsia renale non può essere rimandata, sarà necessario sospendere il clopidogrel cinque giorni prima della procedura, continuare ad assumere aspirina e infondere tirofiban (un antiaggregante con breve emivita plasmatica) a partire dalla terza giornata prima della procedura interrompendo l'infusione 8 ore prima della biopsia (14). Tale procedura presenta un rischio trombotico elevato e pertanto nelle 24 ore successive il paziente deve essere monitorato in terapia intensiva cardiologica; in questi casi è necessario acquisire un consenso informato specifico anche per le eventuali complicanze cardiologiche (14). Per quanto concerne i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta, il dabigatran deve essere sospeso da 48 a 96 ore (a secondo della funzione renale) prima della biopsia, mentre

per l'apixaban, il rivaroxaban e l'edoxaban sono sufficienti 48 prima a prescindere dalla funzione renale (15).

In definitiva quali sono i risultati delle revisioni sistematiche e degli studi di registro sulla sicurezza della biopsia renale percutanea? Una revisione sistematica ha incluso 34 studi sia retrospettivi che prospettici (tra cui uno soltanto randomizzato controllato); i risultati della metanalisi hanno mostrato che le complicanze più frequenti erano la macroematuria nel 3,5 % di procedure e la necessità di emotrasfusione nello 0,9 %; trascurabili erano la nefrectomia (1 caso) e la morte (2 casi) (16). Per quanto concerne i fattori predittivi del rischio emorragico, l'utilizzo di aghi 16 Gauge riduceva il rischio sia di macroematuria che di emotrasfusione (16). L'età anagrafica non costituiva un fattore di rischio; il nostro studio sui fattori prognostici delle complicanze emorragiche, inserito nella suddetta revisione, mostrava addirittura una minore incidenza di complicanze emorragiche nelle fasce più elevate di età (17). Per quanto concerne le procedure per ridurre il rischio emorragico, un nostro studio randomizzato controllato ha mostrato che la desmopressina (DDAVP) riduce significativamente il rischio di complicanze; tuttavia essa va utilizzata con cautela nel soggetto anziano per il potenziale rischio trombotico (18). Per quanto concerne gli studi di registro, il Registro norvegese ha mostrato una bassa incidenza di macroematuria (1,9 %) e di emotrasfusione (0,9 %), sia nella popolazione pediatrica che nella popolazione adulta (19). Per quanto concerne i fattori di rischio per le complicanze maggiori, essi erano costituiti dalla ridotta funzione renale e dal basso numero di biopsie renali effettuate nei piccoli centri. Lo studio concludeva che la biopsia renale era una procedura sicura ed efficace, ma metteva in guardia la comunità nefrologica in quanto il 62 % delle biopsie era effettuato con ago 18 Gauge con possibile compromissione dell'accuratezza diagnostica per l'anatomopatologo; un altro allarme era costituito dal fatto che nel 54 % dei casi la procedura bioptica era effettuata dai radiologi, mentre i nefrologi effettuavano la biopsia da soli soltanto nel 33 % dei casi (19). Un editoriale di commento al lavoro metteva quindi in risalto il fatto che i nefrologi dovrebbero mantenere questa procedura nel bagaglio delle loro competenze cliniche, in quanto le informazioni che ne derivano hanno un grosso impatto sulla salute dei pazienti nefropatici (20).

## BIBLIOGRAFIA

1. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, Kluth DC. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int* 2014; 85:1039-48
2. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Van Biesen W, D'Arrigo G, Tripepi G, Gesualdo L; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal Biopsy in 2015 – From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol* 2016; 43:1-19
3. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, Markowitz GS, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1073-82
4. Verde E, Quiroga B, Rivera F, López-Gómez JM. Renal biopsy in very elderly patients: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2012; 35:230-7
5. Zhu P, Zhou FD, Zhao MH. The renal histopathology spectrum of elderly patients with kidney diseases: a study of 430 patients in a single Chinese center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e226
6. Chen Y, Li P, Cui C, Yuan A, Zhang K, Yu C. Biopsy-proven kidney diseases in the elderly: clinical characteristics, renal histopathological spectrum and prognostic factors. *J Int Med Res* 2016; 44:1092-1102
7. Di Palma AM, d'Apollo AM, Vendemia F, Stallone G, Infante B, Gesualdo L. Kidney biopsy in the elderly. *J Nephrol* 2010; 23 (Suppl 15):S55-60
8. Rollino C, Ferro M, Beltrame G, Quattrocchio G, Massara C, Quarello F, Roccatello D. Renal biopsy in patients over 75: 131 cases. *Clin Nephrol* 2014; 82:225-30
9. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, Monga G. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:713-20
10. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:556-63
11. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, Zeng C, Zhang H, Liu Z. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:257-66
12. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Biesen WV, Tripepi G, D'Arrigo G, Gesualdo L; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:97-110
13. Commissione SIN-SIAPEC, Best practice SIN 2015; *Nefrologi*: Brugnano R, Feriozzi S, Ferrario F, Manno C, Pani A, Pasquali S, Rollino C; *Anatomopatologi*: Asunis AM, Mazzucco G, Onetti-Muda A, Pagni F, Pizzolitto S, Resta L. Requisiti clinici e Requisiti minimi in diagnostica nefropatologica medica. <http://sin.italy.org>
14. Rossini R. et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46
15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467-507
16. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:62-73
17. Manno C, Strippoli GF, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, Schena FP. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int* 2004; 66:1570-7
18. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:850-5
19. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1591-7
20. Korbet SM. Nephrology and the percutaneous renal biopsy: a procedure in jeopardy of being lost along the way. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1545-7