

Introduzione:

Gli episodi di Trombo-Embolia Polmonare (TEP) sono una delle principali cause di morte nei pazienti sottoposti a chirurgia Urologica (1); ne consegue che la profilassi della Trombosi Venosa Profonda (TVP) è stata identificata, da parte di un ragguardevole numero di organizzazioni, come indicatore di "good quality of patients'care".

A causa dell'importanza di tale problema la profilassi della TVP è stata indicata come indispensabile nella gestione del paziente chirurgico urologico.

L'incidenza della TVP e della TEP in pazienti senza profilassi, sottoposti a procedure di chirurgia urologica, ammonta al 29% e al 3% rispettivamente (2).

Presentazione clinica e diagnosi:

La TVP può essere riscontrata nelle porzioni prossimali o distali delle vene degli arti inferiori e la posizione del trombo è strettamente correlata al rischio della progressione in TEP.

La maggior parte delle Trombosi Venose Profonde origina nelle vene della gamba. La TVP isolata alle vene delle gambe, raramente causa sintomi o TEP clinicamente significative; Nell'80% dei pazienti sintomatici, è possibile riscontrare una evidenza di una progressione prossimale. Nel caso in cui non vengano trattate, circa un terzo delle TVP della gamba possono stendersi alle vene prossimali. La presenza di TVP a carico delle vene prossimali accresce significativamente il rischio di embolismo polmonare.(3)

Un attento esame obiettivo può rivelare edema, calore, e/o una dilatazione venosa superficiale data da una collateralizzazione del ritorno venoso dal sistema venoso profondo a quello superficiale. La "phlegmasia cerulea dolens" si instaura a causa di una trombosi massiva ileo-femorale e risulta in un marcato edema bilaterale doloroso degli arti inferiori. Questa seria condizione medica può essere complicata da sindrome compartimentale, compromissione arteriosa, gangrena, shock e morte.

La corretta iniziale valutazione clinica di una sospetta TVP dovrebbe includere un profilo ematico completo con conta piastrinica e un profilo coagulativo. Il dosaggio del D-dimero è di scarsa o nulla utilità in pazienti post-chirurgici.

Un eco-color-doppler venoso è lo studio di imaging più appropriato per la valutazione di una sospetta TVP in un paziente post-chirurgico, sia per la sua non invasività che per il suo valore predittivo del 95%(4).

La valutazione di un paziente con sospetta TEP deve essere eseguita in urgenza data la successiva probabile rapida compromissione del sistema cardio-polmonare e rischio di mortalità.

Uno studio elettrocardiografico (ECG) deve essere eseguito in tutti i pazienti con sospetta TEP, poiché tachicardia, dispnea, sincope e dolore toracico possono essere ricondotte ad un'ampia varietà di patologie cardiache. Benché le anomalie elettrocardiografiche siano comuni in pazienti con TEP, quest'ultime sono non specifiche e di poca utilità nella diagnosi di TEP (5-7).

Lo studio di imaging maggiormente utilizzato per la diagnosi definitiva di TEP è la TC spirale. Il vantaggio di tale metodica è la sua alta specificità, l'ampia diffusione, la sua non-invasività, la rapidità di esecuzione e la capacità di diagnosi di altre patologie che potrebbero mimare una TEP. Gli svantaggi sono minimi e sono correlati alla somministrazione del contrasto. L'uso dei Criteri di Well (TAB 1) nella stratificazione dei pazienti ha dimostrato un sostanziale miglioramento del valore predittivo positivo e negativo (8).

The Well's Criteria for Clinical Assessment of PE	
Variable	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of deep veins)	3.0
An alternative diagnosis is less likely than PE	3.0
Heart rate is greater than 100	1.5
Immobilization or surgery in the previous 4 weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Hemoptysis	1.0
Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months or palliative)	1.0

Low clinical probability of PE: < 2 points; Moderate clinical probability of PE: 2-6 points; High clinical probability of PE: > 6 points.
DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism.

TABELLA 1: Criteri di Well per la stratificazione di pazienti con possibile Embolia Polmonare.

L'angiografia polmonare rimane il gold-standard per la diagnosi della TEP. Tuttavia rimane una metodica invasiva e in molti casi superflua per una diagnosi definitiva.

Fattori di rischio e stratificazione del rischio

Rischi legati alla chirurgia Urologica:

Vi è una grande varianza e differenza tra i tassi di insorgenza di Trombo-Embolia Venosa (TEV) nelle differenti procedure chirurgiche. Le procedure di chirurgia urologica possono portare ad un trauma diretto delle vene pelviche e quindi ad un aumentato rischio di TVP. I tassi di insorgenza di TEV successiva ad interventi urologici per patologie benigne ammontano allo 0,8% per le nefrostomie percutanee, allo 0,4% per gli interventi di nefrectomia e allo 0,3% per gli interventi di resezione endoscopica. D'altra parte per le patologie neoplastiche urologiche i tassi d'incidenza per TEV post-chirurgica ammontano al 3,7% per gli interventi di cistectomia radicale, al 1,5% per le prostatectomie radicali e al 3,6% per le nefrectomie (9).

I fattori intraoperatori come il tempo operatorio e il volume ematico perso durante la procedura chirurgica sono associati con un aumentato rischio di TEV (10, 11).

Uno studio presente in letteratura paragona il rischio di Trombo-Embolia Venosa (TEV) tra le procedure "open" e laparoscopiche e riporta un tasso maggiore di TEV negli interventi a cielo aperto (0,59%) rispetto a quelli laparoscopici (0,28%)(12).

Rischi legati al Paziente:

ETA'

Una review sistematica ha mostrato come l'incremento di età sia correlato ad un maggior rischio di TEV(13)

OBESITA'

L'obesità è stata collegata ad un maggior rischio di TEV (13)

CANCRO

Per tutti i tipi di neoplasia il rischio di TEV nei primi sei mesi seguenti la diagnosi è di 12,3/1000; tale rischio raddoppia in caso di presenza di metastasi o durante una chemioterapia (14). Tutti i pazienti candidati a chirurgia urologica a causa di una neoplasia presentano solitamente rischi aggiuntivi come l'età, possibili comorbidità e il tipo stesso di intervento.

PRECEDENTI TEV

I pazienti con un episodio precedente di TEV sono a maggior rischio di recidive successive; una anamnesi positiva di TEV è il fattore di rischio più importante (13).

I rischi di recidiva in seguito ad episodi di TEP e TVP sono abbastanza simili tra loro; i pazienti che hanno sviluppato precedentemente una TEP avranno il 60% di probabilità di svilupparne una successiva, mentre in caso di TVP la probabilità sarà dell'80% (14). Il sito di insorgenza di TVP non influenza il rischio di recidiva.(15)

COMORBIDITA'

Patologie concomitanti possono aumentare il rischio di insorgenza di TEV e solitamente i pazienti sottoposti a chirurgia urologica presentano altre patologie di base. Linee guida recenti hanno sottolineato quali specifiche condizioni possono rappresentare i "rischi aggiuntivi". Queste ultime includono: insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza respiratoria, sindrome nefrosica, malattie infiammatorie intestinali (16,17,18).

Rischio Basso	Chirurgia Minore* in pazienti <40 anni senza fattori di rischio aggiuntivi
Rischio Moderato	<ul style="list-style-type: none">• Chirurgia Minore* in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi• Interventi chirurgici in pazienti di 40-60 anni senza fattori di rischio aggiuntivi
Rischio Alto	<ul style="list-style-type: none">• Interventi chirurgici in pazienti >60 anni• Interventi chirurgici in pazienti di 40-60 anni con fattori di rischio aggiuntivi (precedenti TVP/TEP, cancro, stato di ipercoagulabilità)
Rischio Altissimo	Interventi chirurgici in pazienti con multipli fattori di rischio aggiuntivi

TABELLA 2: Stratificazione del rischio dei Pazienti (26).

(*Per "Chirurgia Minore" si intendono interventi di durata limitata in cui il paziente è sottoposto ad una precoce deambulazione)

Tromboprofilassi

TROMBOPROFILASSI MECCANICA:

A tutti i pazienti candidati a chirurgia urologica deve essere attuata una tromboprofilassi meccanica(2).

I metodi di tromboprofilassi meccanica consistono in calze elastiche compressive e strumenti di compressione meccanica intermittente. Tutti questi presidi funzionano aumentando il ritorno venoso delle vene profonde degli arti inferiori.

In caso di utilizzo di calze elastiche compressive in combinazione con una terapia farmacologica l'incidenza della TVP è del 3%, mentre nella sola terapia farmacologica è del 14%(19).

TROMBOPROFILASSI FARMACOLOGICA:

Esistono numerosi agenti farmacologici che hanno dimostrato di ridurre il rischio di TEV, ad esempio eparina, fondaparinux, danaparoid e agenti antiaggreganti come l'aspirina. Quando si prende in considerazione una terapia farmacologica tromboprolattica devono essere ponderati sia i benefici che gli eventuali rischi di sanguinamento.

Sia l'Eparina a basse dosi non frazionata (Low Dose Unfractionated Heparin LDUH) che l'Eparina a basso peso molecolare (Low Molecular Weight Heparin LMWH) hanno dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di TVP e di Embolie polmonari fatali sia in pazienti sottoposti a chirurgia generale che in pazienti sottoposti a chirurgia urologica (20).

L'Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM) riduce il rischio di TVP del 51% se paragonata con un placebo e del 13% rispetto all'Eparina a basse dosi non Frazionata.(2) L'EBPM si è dimostrata più efficace nel ridurre il rischio di TVP rispetto all'aspirina ma meno in confronto con fondaparinux. Tuttavia il fondaparinux ha riportato un maggior rischio di sanguinamento (2).

Tromboembolia venosa nella chirurgia Urologica

Numerosi report hanno identificato la TEV come la principale complicanza non chirurgica in seguito alle principali chirurgie urologiche (21-23).

Tra l'1% e il 5% circa dei pazienti sottoposti a chirurgia urologica sviluppano episodi di TEV. Inoltre, l'embolia polmonare è ritenuta essere la principale causa di morte post-operatoria (17).

CHIRURGIA TRANS-URETRALE

In seguito alla maggior parte di procedure di chirurgia endoscopica trans-uretrale è raccomandata una deambulazione precoce come metodo di profilassi di TVP. In caso di pazienti con rischi aumentati di TVP che si sottopongono a TURP, è indicato l'uso di sistemi di profilassi meccanica e/o farmacologica.

In un'analisi retrospettiva di 883 pazienti sottoposti a TURP, è stata riportata una incidenza postoperatoria di TEP dello 0,45% in seguito all'uso routinario di calze elastiche compressive; tali dati sono stati comparati con l'incidenza dello 0,55% nei pazienti senza alcuna profilassi e dello 0,35% in seguito a profilassi farmacologica. Tuttavia tali dati possono essere influenzati dalla natura retrospettiva dello studio (24).

CHIRURGIA UROLOGICA RICOSTRUTTIVA E PER L'INCONTINENZA

La prevenzione della TVP nei pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ricostruttiva e/o di ripristino della continenza deve essere attuata sia sulla base del rischio individuale (TAB 2) preoperatorio, che in base alla procedura stessa:

- Per pazienti con un basso rischio sottoposti a procedure chirurgiche minori la sola applicazione di una deambulazione precoce appare sufficiente.
- Per pazienti con rischio moderato che si sottopongono a procedure chirurgiche di alto rischio, è indicato l'uso di calze elastiche compressive, eparina a basso peso molecolare o non frazionata a basse dosi.

- Per pazienti con alto o altissimo rischio che si sottopongono a interventi chirurgici ad alto rischio, è indicata una profilassi meccanica con macchine compressive intermittenti più una profilassi farmacologica a meno di rischi eccessivi di sanguinamento.

Il tasso di TVP in pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica ricostruttiva è riportato in varie “reviews” essere tra il 6% e il 29% (25), tra il 15% e il 40% se in concomitanza di patologie benigne o neoplastiche (26), e del 14% per chirurgia ginecologica ricostruttiva per patologie benigne (27).

Questi risultati suggeriscono che il rischio di TVP, e di una potenziale successiva TEP, in pazienti sottoposti a chirurgia pelvica ricostruttiva è troppo alto per non prendere alcun provvedimento profilattico. Pazienti con calze elastiche compressive che si sottopongono a interventi di chirurgia maggiore ginecologica mostrano un rischio di TVP minore rispetto a coloro che non fanno uso (28), mentre in altri studi suggeriscono che macchine compressive intermittenti ed eparina sono ugualmente efficaci nella prevenzione della TVP in tali tipi di interventi (29,30).

CHIRURGIA UROLOGICA LAPAROSCOPICA E ROBOT-ASSISTED

Benchè vi sia la mancanza di un ampio studio Randomizzato con un gruppo di Controllo e del rischio maggiore di sanguinamento retroperitoneale, l'uso di presidi meccanici intermittenti è raccomandato in caso di interventi chirurgici urologici laparoscopici. Nei gruppi di pazienti ad alto rischio è consigliato l'uso di terapia profilattica farmacologica.

Negli ultimi anni gli interventi urologici laparoscopici, come la nefrectomia radicale laparoscopica e la prostatectomia radicale retropubica laparoscopica, sono aumentati in termini di frequenza. Nonostante non vi siano studi randomizzati con gruppi di controllo che lo attestino chiaramente, il rischio di TEP sembra essere basso.

In un recente studio multicentrico ha valutato l'incidenza della TVP sintomatica e della TEP nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale laparoscopica o robot-assistita. Su 5951 pazienti, 31 (0,5%) hanno sviluppato una TEV sintomatica (22 solo TVP, 4 TEP senza una concomitante TVP, e 5 con entrambe); 2 pazienti sono morti a causa di una TEP (31).

CHIRURGIA UROLOGICA “OPEN”

L'uso di presidi meccanici intermittenti è sempre raccomandato in procedure urologiche a cielo aperto. Dato l'aumentato rischio nella popolazione di pazienti che si sottopongono a tali interventi, regimi più aggressivi di profilassi con presidi meccanici e terapie farmacologiche devono essere considerati.

Tutti i pazienti adulti che si sottopongono ad interventi di chirurgia urologica a cielo aperto sono a rischio di sviluppare una TVP ed una successiva TEP. La maggior parte della letteratura scientifica riguardo la profilassi di TVP in tali pazienti è riferita agli interventi di prostatectomia radicale. Il rischio di TVP di questi pazienti è stimata intorno al 32% in assenza di profilassi (32).

L'intervento di cistectomia radicale con diversione urinaria è l'intervento tecnicamente più elaborato e più diffuso, ed inoltre è praticato solitamente in una popolazione anziana con fattori tromboembolici associati (33).

In assenza di profilassi, il rischio di TVP in pazienti urologici che si sottopongono ad interventi chirurgici è stato stimato intorno al 22% (34). In caso di profilassi per TVP, il tasso di episodi di TEP varia dallo 0% al 2% (35).

Sono stati riportati vari regimi di profilassi per TVP, inclusi presidi meccanici di compressione intermittente associati ad una precoce deambulazione (36), somministrazione immediata di warfarin post-operatorio e somministrazione di eparina

a basso peso molecolare o non frazionata a basse dosi. Nei gruppi di pazienti ad alto rischio è necessario considerare schemi di profilassi meccanica combinata a quella farmacologica. Il rischio di sanguinamento deve essere sempre considerato e ponderato tenuto conto dei benefici della profilassi in relazione ai tempi di inizio della terapia profilattica (36).

Conclusioni

La profilassi della TVP deve essere considerata in tutti i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia urologica. Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a procedure a basso rischio è unicamente sufficiente una deambulazione precoce. Tuttavia i pazienti con un alto rischio e candidati ad interventi ad alto rischio, devono essere attentamente valutati per poter stabilire ed attuare una adeguata profilassi.

Vi è sicuramente la necessità di futuri studi randomizzati con gruppi di controllo che debbano stabilire le eventuali differenze, sia in termini di efficacia che in termini di costo, tra le varie terapie profilattiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Quek, M.L., Stein, J.P., Daneshmand, S. et al.: A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006; 175: 886-890.
2. Venous Thromboembolism. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients undergoing surgery: Methods, evidence and guidance. National Collaborating Centre for Acute Care April 20
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct;98(4):756-64
4. Cronan JJ. Venous thromboembolic disease: the role of US. *Radiology.* 1993;186:619-630.
5. Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25:843-848.
6. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports. *Chest.* 1997;111:537-543.
7. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2000;86:807-809.
8. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-2327.
9. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-55.
10. Koya MP, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):1019-21.
11. Pettus JA, Eggener SE, Shabsigh A, Yanke B, Snyder ME, Serio A, Vickers A, Russo P, Donat SM. Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy *Urology.* 2006 Nov;68(5):988-92.

12. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Varela E, Konyalian V, Stamos MJ, Wilson SE. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):1021-7.
13. Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg.* 2004 Dec;74(12):1082-97.
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):809-15.
15. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I22-30
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prophylaxis of Venous Thromboembolism: A national clinical guide October 2002
17. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
18. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I9-16.
19. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for the prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2000, Issue 1
20. Collins, R., Scrimgeour, A., Yusuf, S. et al.: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
21. Brenner DW, Fogle MA, Schellhammer PF. Venous thromboembolism. *J Urol.* 1989;142:1403-1411.
22. Kibel AS, Loughlin KR. Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery. *J Urol.* 1995; 153:1763-1774.
23. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001;28:639-653.
24. Donat, R. and Mancey-Jones, B.: Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 119-23.
25. Davis, J.D.: Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 759-75.
26. Geerts, W.H., Pineo, G.F., Heit, J.A., et al.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
27. Nicolaidis, A.N., Breddin, H.K., Fareed, J., et al.: Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. *J Vasc Biol* 2002; 1: 133-70.
28. Turner, G.M., Cole, S.E., and Brooks, J.H.: The efficacy of graduated compression stocking in the prevention of deep vein thrombosis after major gynecologic surgery. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 588-91.
29. Clarke-Pearson, D., Synan, I.S., Dodge, R., et al.: A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep vein thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1146-53.
30. Maxwell, G.L., Synan, I., Dodge, R., et al.: Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Ob Gyn* 2001; 98: 989-95.
31. Secin, F.P., Jiborn, T., Bjartell, A.S. et al.: Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing

- laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 134-45.
32. Leandri, P., Rossignol, G., Gautier, J.R., et al.: Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life experience with 620 consecutive cases. *J Urol* 1992; 147: 883-7.
 33. Stein, J.P., Lieskovsky, G., Cote, R., et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666- 675.
 34. Allgood, R.J., Cook, J.H., Weedn, R.J., et al.: Prospective analysis of pulmonary embolism in the postoperative patient. *Surgery* 1970; 68: 116-22.
 35. Chang, S.S., Cookson, M.S., Baumgartner, R.G., et al: Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol* 2002; 167: 2012- 16.
 36. Koch, M.O., Seckin, B., and Smith, J.A.: Impact of a collaborative care approach to radical cystectomy and urinary reconstruction. *J Urol* 1995; 154: 996-1001.

MICROEMATURIA ASINTOMATICA NELL'ADULTO

DEFINIZIONE

Per microematuria si intende la presenza di 3 o più globuli rossi (RBC) per campo microscopico nel sedimento urinario su due o tre campioni di urine raccolti correttamente.¹ Può aver origine da qualsiasi tratto dell'apparato urinario e pur essendo un segno importante da attenzionare, la sua presenza non è sempre indice di una patologia di base come è stato dimostrato da alcuni studi da cui si evince che una percentuale compresa fra il 9% ed il 18% di soggetti sani presenta un certo grado di microematuria.²

Mentre la macroematuria è sempre causa di allarme per il paziente, l'ematuria microscopica essendo per lo più asintomatica, viene riscontrata spesso incidentalmente a seguito di un esame di routine in pazienti senza evidenti sintomi urinari. Non esistendo ad oggi in letteratura prove sufficienti che facciano raccomandare in maniera definitiva l'esecuzione di un iter diagnostico più approfondito, risulta ancora complessa la scelta che il medico deve compiere.

VALUTAZIONE DI BASE

Studi multidisciplinari consigliano al curante di essere guidato dalla storia anamnestica del paziente, dall'esame obiettivo e dal "giudizio clinico" per decidere quando sia appropriata l'esecuzione di un più approfondito iter.³

Nell'inquadramento della microematuria il passaggio critico è la distinzione tra le microematurie secondarie a malattie glomerulari e quelle attribuibili a cause non-glomerulari e sostenute in larga parte da malattie urologiche.

Secondo alcuni autori nel 30-100% dei pazienti si è in grado di identificare le cause della microematuria (tali ampie variazioni riflettono le differenze in età e sesso delle popolazioni screenate ed il numero di test utilizzati).⁴⁻⁵ I tumori urologici sono riscontranti nel 2-10% dei casi.⁶

La valutazione ha inizio con un esame delle urine e del sedimento urinario. Oltre al numero di RBC per campo, che deve essere determinato con macchinari ad elevata sensibilità, devono essere rilevati RBC dismorfici e valutati presenza e grado di proteinuria ed eventuali elementi indicativi di infezione delle vie urinarie.

La presenza di proteinuria, dimorfismi eritrocitari associati o meno ad un aumento della creatinina è suggestiva di una causa di ematuria glomerulare, per cui tali pazienti dovrebbero prima essere sottoposti ad una valutazione medica generale ovvero ad una primaria valutazione per malattia renale. Pazienti senza tali segni e quelli che presentino fattori di rischio per gravi malattie urologiche (Tab. 1) dovrebbero essere prontamente inviati per una approfondita valutazione specialistica.

I pazienti in cui la storia anamnestica suggerisca una causa "benigna" dell'ematuria microscopica (eventuale esercizio fisico eseguito, recenti traumatismi, ciclo mestruale, ecc.) dovrebbero essere sottoposti ad un nuovo esame delle urine, ripetuto 48 ore dopo la cessazione di tali alterazioni. In caso l'analisi delle urine risulti negativa, non vi è la necessità di alcuna valutazione aggiuntiva.

In caso di riscontro positivo risulta necessario eseguire un adeguato esame obiettivo per escludere nella donna la presenza di caruncole uretrali o lesioni vaginali, nell'uomo fimosi o lesioni del glande, prima di procedere ad indagini strumentali.

TABELLA 1 Cause di ematuria microscopica asintomatica nell'adulto

Pericolose per la vita	Meritevoli di trattamento	Meritevoli di monitoraggio	Non significative
Cancro alla vescica	IPB sintomatica	Cistite da radiazioni	Cisti renale
Cancro della prostata	Cistite batterica o micobatterica	Cistite interstiziale	Varici vescicali o prostatiche
Carcinoma a cellule renali	Calcolosi renale, vescicale o ureterale	Diverticolosi vescicale	Calcolosi prostatica
Carcinoma renale a cellule di transizione	Stenosi uretrale	Rene grinzoso	Vescica "da lotta"
Carcinoma ureterale a cellule di transizione	Idronefrosi	Rene policistico	Caruncola uretrale
Cancro uretrale	Giuntopatia	IPB asintomatica	Uretrotrigonite
Tumore del pene	Reflusso vescico-ureterale	Traumatismo renale	Trigonite pseudomembranosa
Linfoma renale	Pielonefrite	Prostatite	Uretrite
Aneurisma aortico addominale	Stenosi dell'arteria renale	Cistocele	
	Patologia renale parenchimale	Ureterocele	
	Trombosi della vena renale	Vescica neurogena	
		Fistola artero-venosa renale	

VALUTAZIONE SPECIALISTICA

Una completa valutazione specialistica include lo studio radiologico delle vie urinarie superiori, la valutazione citologica urinaria e l'esame cistoscopico. (Fig. 1, flow chart per la diagnosi della microematuria asintomatica).

IMAGING

Le metodiche di imaging possono essere utilizzate per rilevare la presenza di patologie tumorali a carico delle alte vie escrettrici (carcinoma renale, carcinoma a cellule di transizione nel sistema pelvi-caliceale o dell'uretere), urolitiasi o per evidenziare eventuali anomalie anatomiche. Rappresentano quindi una componente importante della valutazione iniziale.

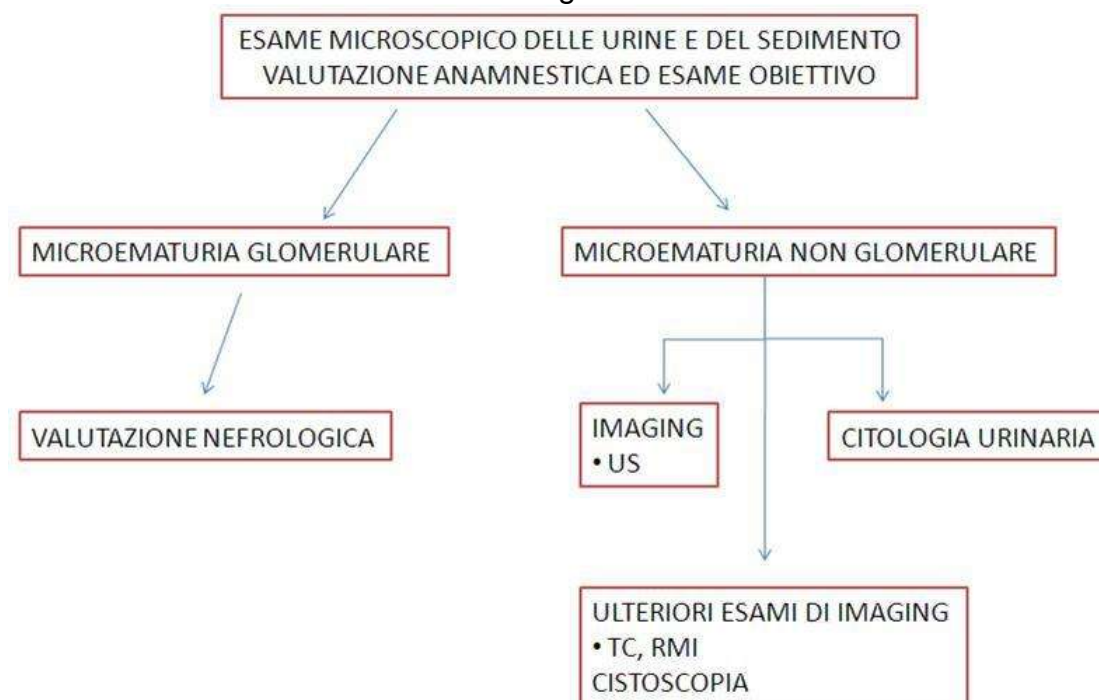
La maneggevolezza e il basso costo degli ecografi hanno fatto sì che tale metodica abbia trovato largo impiego nello studio dell'asse escretore. Da tempo è noto che la combinazione di ultrasuoni e radiografia è sufficientemente accurata per la diagnostica dell'ematuria.⁷

L'urografia endovenosa è tradizionalmente stata considerata la modalità di imaging di scelta per lo studio del tratto urinario. Essa, tuttavia, presenta una sensibilità limitata nella rilevazione delle piccole masse renali.⁸ Ad ogni modo le linee guida dell'EAU, nella versione del 2009, raccomandano l'urografia per la diagnostica della calcolosi.⁹

La URO-TC fornendo informazioni dettagliate sull'apparato escretore, presenta una elevata sensibilità per le masse renali >10 mm.¹⁰, ed una maggiore specificità rispetto all'urografia.¹¹

Nei pazienti ad alto rischio per neoplasie dell'asse escretore ma con una controindicazione all'impiego di mezzi di contrasto iodati risulta raccomandata l'esecuzione di una pielografia retrograda.

Fig.1



CITOLOGIA

Un test semplice e non invasivo da eseguire in tutti quei pazienti che presentano un alto rischio di cancro delle vie urinarie è l'esame citologico delle urine¹² che presenta una elevata sensibilità (90%) per i carcinomi vescicali in situ e di alto grado ma risulta scarsamente sensibile (35%) nei tumori di basso grado e delle alte vie urinarie.¹³

Questo esame è tuttavia sensibile ad una varietà di fattori, tra cui i principali sono il numero di campioni di urina esaminati, il grado del tumore e la competenza del citopatologo.

La positività della citologia urinaria è di per sé diagnostica per la presenza di tumore uroteliale. Un reperto citologico negativo invece, per l'alta incidenza di falsi negativi, non consente di escludere completamente la presenza di un tumore della vescica ma può escludere la presenza di un tumore high grade¹⁴.

IMMUNOCITOLOGIA

Questa tecnica si basa sulla ricerca microscopica, con immunofluorescenza, nelle urine, di antigeni di membrana adesivi alle cellule uroteliali tumorali. Così come l'esame citologico delle urine questa tecnica possiede elevata sensibilità e buona specificità. Ad oggi sono ancora in corso studi clinici volti ad accertarne il ruolo diagnostico anche in termini di costo-efficacia¹⁵⁻¹⁶.

CISTOSCOPIA

Quando le tecniche radiologiche e la citologia urinaria non chiariscono il quadro si ricorre alla cistoscopia. Questo esame è particolarmente raccomandabile nei pazienti ad alto rischio di cancro vescicale, cioè negli uomini >40 anni, nei fumatori, in quelli che hanno usato a lungo analgesici a base di fenacetina e nei soggetti esposti a coloranti industriali o che sono stati trattati con farmaci citotossici come la ciclofosfamide.

FOLLOW-UP

Nell'8%-10% dei casi, non si giunge a rilevare alcuna causa di microematuria alla valutazione iniziale.¹⁷ Tuttavia svariati studi dimostrano come nell'1%-3% dei casi vengono successivamente diagnosticate neoplasie urologiche, la maggior parte delle quali entro 3 anni.¹⁸

Controversa è ancora la tipologia di pazienti da sottoporre al follow-up, nonché le tempistiche e gli esami diagnostici più opportuni.

Poiché la comparsa di ematuria può precedere la diagnosi di cancro alla vescica di diversi anni, un corretto follow-up gioca un ruolo importante soprattutto nei pazienti ad alto rischio di sviluppare un tumore del tratto genito-urinario.¹⁹

In tale categoria di pazienti occorre ripetere l'esame delle urine, la citologia urinaria ed una determinazione della pressione sanguigna a 6, 12, 24 e 36 mesi (Fig. 2).

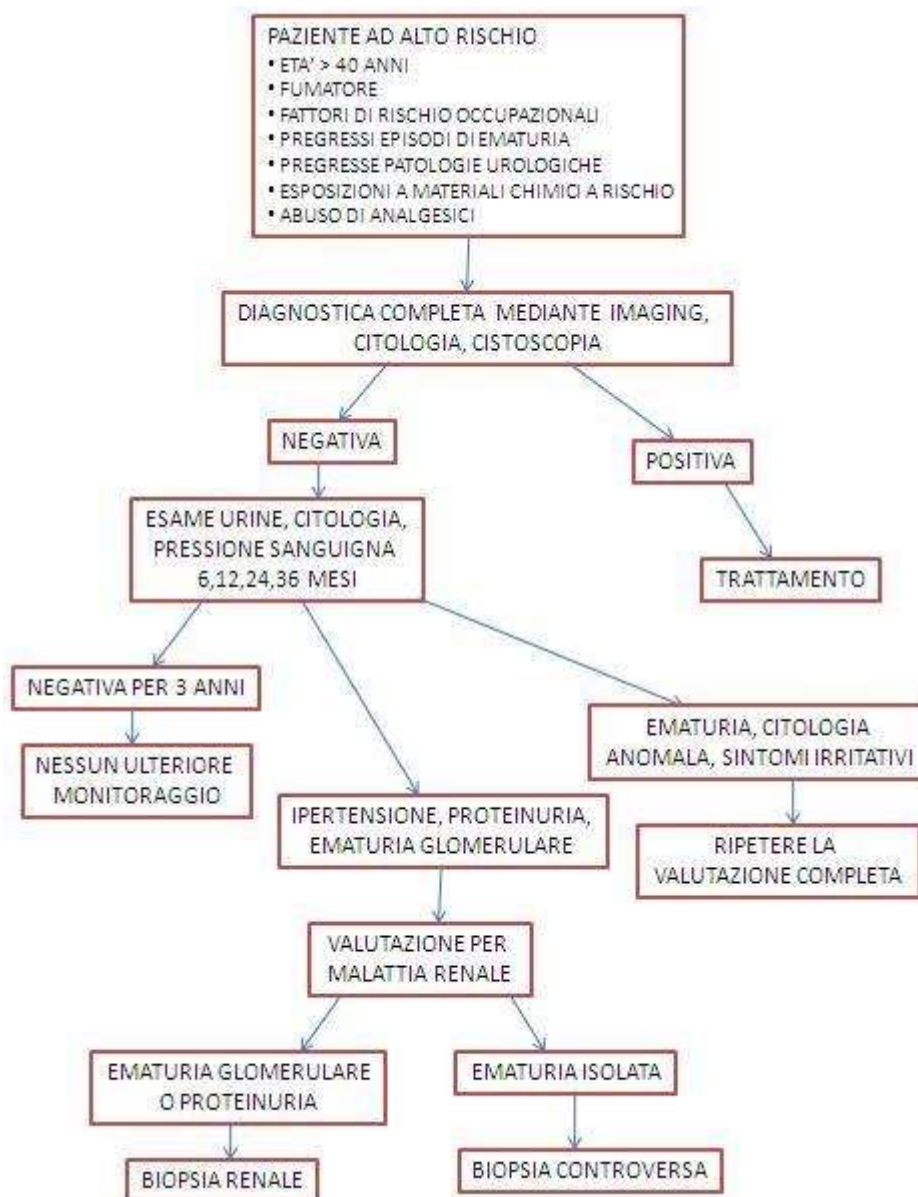


Fig.2

Sebbene la citologia non sia considerata un marker sensibile per la rilevazione del carcinoma a cellule transizionali di basso grado, consente di identificare la maggior parte dei tumori di alto grado e carcinoma in situ. Una immediata rivalutazione urologica, deve

essere eseguita se, nel corso del follow-up, si riscontrano ematuria, alterazioni degli esami citologici o sintomi irritativi dello svuotamento in assenza di infezione urinaria. Se nessuna di queste situazioni si viene a verificare entro 3 anni, il paziente non necessita di ulteriore controllo urologico.

1. Grossfeld GD, Wolf JS, Litwin MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll P. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy recommendations. Part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001
2. Addis T: The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J Clin Invest* 2: 409–415, 1926
3. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001
4. El-Galley R, Abo-Kamil R, Burns JR, Phillips J, Kolettis PN. Practical use of investigations in patients with hematuria. *J Endourol* 2008
5. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al: The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 141: 350–355, 1989
6. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven hematuria clinic. *BJU Int* 2006
7. Van der Molen AJ, Hovius MC. Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent dutch guidelines on hematuria. *AJR Am J Roentgenol.* 2012
8. Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A. Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumours in patients with newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-risk superficial disease. *Clin Radiol* 2007
9. EAU guideline on urolithiasis. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2009
10. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM Small (≤ 3 -cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996.
11. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen H. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010
12. Sarnacki CT, McCormack LJ, Kiser WS, et al. Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: a clinicopathologic study of 1400 patients. *J Urol* 1971
13. Rodgers MA, Hempel S, Aho T, Kelly JD, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests used in the investigation of adult haematuria: a systematic review. *BJU Int* 2006.
14. Commentary: the role of cytologic analysis of voided urine in the work-up of asymptomatic microhematuria Deep Trivedi and Edward M Messing. *BMC Urology* 2009, **9:13** doi:10.1186/1471-2490-9-13.

15. World J Urol. 2008 Feb;26(1):31-7. Epub 2007 Dec 12. Immunocytology in the assessment of patients with asymptomatic hematuria. Schmitz-Dräger BJ, Tirsar LA, Schmitz-Dräger C, Dörsam J, Mellan Z, Bismarck E, Ebert T.
16. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1582-8; discussion 1588. Epub 2006 Nov 2. Immunocytology in the assessment of patients with asymptomatic microhaematuria. Schmitz-Dräger BJ, Beiche B, Tirsar LA, Schmitz-Dräger C, Bismarck E, Ebert T. Urologie, EuromedClinic, Fürth, Germany. bsd@euromed.de
17. Sutton JM: Evaluation of hematuria in adults. JAMA 263: 2475–2480, 1990.
18. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, Stephenson L, Messing EM. Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. Urology. 2010 Jan;75(1):20-5. Epub 2009
19. Carson CC, Segura JW, and Greene LF: Clinical importance of microhematuria. JAMA 241: 149–150, 1979.