

Esame fisico, chimico e morfologico delle urine: raccomandazioni per la fase postanalitica del Gruppo Interdisciplinare Laboratorio e Clinica Apparato Urinario (GIAU)

Fabio Manoni¹, Gianluca Gessori², Giovanni B. Fogazzi³, Maria G. Alessio⁴, Rudi Ravasio⁴, Alberta Caleffi⁵, Giovanni Gambaro⁶, Sandra Secchiero⁷, Barbara Pieretti⁸, Cosimo Ottomano⁹, Anna Liverani¹, Cettina Drago¹⁰, Fiamma Balboni¹¹, Maria G. Epifani⁷, Graziella Sacconi¹², Giovanni Di Rienzo¹³, Sara Valverde², Giuliano Brunori¹⁴, Loreto Gesualdo¹⁵ a nome del Gruppo Interdisciplinare Analisi delle Urine (GIAU)

¹Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Monselice (Padova)

²Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Madonna della Navicella, Chioggia (Venezia)

³Laboratorio Clinico e di Ricerca sul Sedimento Urinario, U.O. Di Nefrologia e Dialisi, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁴Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS, Bergamo

⁵U.O Diagnostica Ematochimica, Dipartimento Diagnostico, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

⁶Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁷Centro di Ricerca Biomedica, UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università, Padova

⁸UOC Laboratorio Analisi, Ospedale S. Croce, Fano (Pesaro-Urbino)

⁹Centro Analisi Monza, Monza; ¹⁰Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche, Centro Cuore Morgagni, Pedara (Catania)

¹¹Laboratorio Analisi IFCA, Firenze

¹²Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Orlandi, Bussolengo (Verona)

¹³UOC Patologia Clinica, Ospedale Altamura, (Bari); ¹⁴UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

¹⁵Università degli Studi di Bari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale "Policlinico" di Bari

ABSTRACT

Physical, chemical and morphological urine examination: recommendations for the postanalytical phase from the Interdisciplinary Urinalysis Group (GIAU).

This document of the Interdisciplinary Urinalysis Group (GIAU) is aimed to provide recommendations on how to improve and standardize the postanalytical approach to physical, chemical and morphological urine examination (ECMU). The main tool to emphasize the value of the ECMU is the development of a laboratory report suitable for the clinical needs. As a consequence, these recommendations are mainly related to the structure and content of the report. They include: the layout, the parameters to be included, the measurement units, the reference values, the inclusion of interpretative comments. Really, an important section of the report is dedicated to the interpretative comments: these are a real add-on value and are tailored on the type of laboratory performing the analysis (general or with a specific section dedicated to the urine examination). The different levels of the laboratory competence determine the category of possible comments. The basic one concerns comments that evaluate the non-conformity of the sample (i.e. presence of urethral, seminal, vaginal, faecal contamination; too concentrated/too diluted samples). The second level of comments is dedicated mainly to the reporting of the discrepancies between the biochemical analysis and the microscopy examination (i.e. presence of haemoglobin and no erythrocyte detection; presence of leucocyte esterase and no leucocyte detection). The third level requires a specific competence of the pathologist together with a strict collaboration with the clinic; these comments are elaborated on the basis of a specific clinical request. The detection of the "decoy cells" in immunosuppressed solid organ transplant recipients, that are typical of a poliovirus infection, is a good example of the third level of interpretative comments.

Questo documento è pubblicato congiuntamente da Biochimica Clinica, La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio e dalle Società Scientifiche che hanno partecipato alla sua stesura.

Corrispondenza a: Fabio Manoni, Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura, Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Monselice, Padova, E-mail fabio.manoni@aulss6.veneto.it

Ricevuto: 17.12.2019

Accettato: 06.01.2020

Pubblicato on-line: 20.01.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.015

A final section of the document is dedicated to the opportunity to implement and adopt specific programs of external evaluation of the urinary sediment.

After the issuing of the recommendations dedicated to pre-analytical and analytical phases, this GIAU document gives suggestions for the standardisation and harmonisation of post-analytical phase in the attempt to emphasize the diagnostic importance of ECMU.

INTRODUZIONE

Il referto

Per la medicina di Laboratorio il referto è la traduzione di accertamenti diagnostici in un'informazione utilizzabile clinicamente. Nel classico schema del "Brain-to-brain loop" di Lundberg,⁽¹⁾ accanto al cervello del clinico, il Maestro A. Burlina ⁽²⁾ inseriva un secondo cervello, quello del laboratorista a simboleggiare il processo di professionalità e di competenze che guidava una catena di eventi caratterizzati da una forte matrice culturale e organizzativa, a snodarsi dalla fase pre-pre-analitica, fino alla fase post-post-analitica, sintetizzando una risposta sotto forma di referto. Il referto deve quindi la propria rilevanza al fatto che un risultato analitico venga trasformato in informazione utile al clinico. Alla base di questo processo di trasformazione vanno riconosciute l'attitudine, l'abilità e l'esperienza del professionista di laboratorio congiuntamente alle competenze dell'equipe che ha prodotto il risultato. Il ruolo del referto come indicatore, facilitatore e guida di appropriatezza ed efficacia clinica sono connotati largamente accettati ⁽³⁾. Il referto deve presentare basilari requisiti: fornire risultati esenti da errori, nei tempi utili alla corretta gestione del paziente, formulati in modo da favorire la loro corretta interpretazione e utilizzazione ⁽⁴⁾.

Il Gruppo Interdisciplinare laboratorio e clinica dell'Apparato Urinario (GIAU) nel corso degli anni ha prodotto e pubblicato le linee guida per la fase preanalitica e analitica dell'esame chimico-fisico e morfologico delle urine (ECMU) ^(5, 6). Si è ritenuto quindi di procedere alla stesura delle raccomandazioni per la fase postanalitica con l'intento di definire un documento rivolto sia ai laboratoristi, per uniformare e standardizzare un linguaggio comune delle risposte, sia ai clinici, per trasmettere loro uno strumento utile alla corretta comprensione e interpretazione in chiave clinica dei contenuti del referto dell'ECMU ⁽⁷⁾.

Definizione di linea guida

Le linee guida possono essere definite come *"raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche"* ⁽⁸⁾. Le linee guida nascono quindi per rispondere a un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo

quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali ⁽⁹⁾.

Metodologia per il reperimento delle fonti

Queste raccomandazioni sono state sviluppate da un gruppo multiprofessionale e multidisciplinare, il GIAU appunto, impegnato a rivalutare l'esame delle urine per l'importanza che questo riveste nella diagnosi precoce delle alterazioni dell'apparato urinario. In particolare, in queste raccomandazioni vengono affrontate le tematiche relative alla fase postanalitica dell'ECMU e sulla base di una revisione sistematica della letteratura, sono state sviluppate delle raccomandazioni inerenti le modalità di refertazione.

Strategia di ricerca delle prove di efficacia

Le presenti raccomandazioni si basano su una revisione della letteratura, volta alla ricerca di prove di efficacia per fornire risposte ai quesiti individuati dal gruppo di lavoro. Il processo di ricerca delle prove di efficacia ha seguito una strategia di selezione gerarchica, secondo il principio di saturazione teoretica. L'analisi è iniziata con la ricerca di linee guida (studi terziari) pubblicate su questo argomento, selezionate sulla base di criteri di qualità, come indicato dalla metodologia AGREE ⁽¹⁰⁾. La ricerca ha condotto all'identificazione di alcune linee guida ^(5, 6, 11-14), che sono state utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento.

La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di studi primari e secondari che sono stati selezionati e inclusi partendo da quelli di livello superiore (revisioni sistematiche) e interrompendo la selezione al livello gerarchico più elevato al quale è stata identificata una prova di efficacia rilevante ⁽⁸⁻¹⁰⁾. In questo modo si è riusciti a fornire le risposte ai quesiti utilizzando il più elevato livello di prova di efficacia disponibile. Nell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE ⁽¹⁵⁾. Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore deve essere esplicitato contestualmente alla raccomandazione. Tutte le raccomandazioni sono state discusse, condivise e accettate dai componenti del gruppo di lavoro.

Un procedimento differente è stato invece adottato per la proposta dei commenti descrittivi e interpretativi con cui integrare il referto di ECMU. In assenza di una adeguata rilevante bibliografia sull'argomento si è

ritenuto di adottare una metodica di acquisizione del consenso utilizzando il metodo Delphi. Si tratta di una metodica che prevede che un gruppo di esperti esprima la propria opinione su di un questionario proposto da un facilitatore (o da un gruppo di facilitatori) inerente un problema complesso e sul quale non esista bibliografia adeguata. All'interno di un perimetro ristretto di consultazioni, i risultati vengono elaborati e riassunti in un documento che viene poi inviato a tutti i partecipanti che hanno la possibilità di confrontare ed eventualmente rivedere le proprie posizioni alla luce di quanto emerso. Il processo deve essere ripetuto più volte sino a ottenere un significativo allineamento delle opinioni espresse (16-20). In particolare, per la stesura delle raccomandazioni sui commenti all'ECMU abbiamo applicato il metodo Delphi in due fasi. La prima fase ha comportato l'invio di un questionario a 370 Specialisti in Medicina di Laboratorio iscritti a SIBioC e alla Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL), e la successiva elaborazione e presentazione/diffusione dei risultati ottenuti. Contemporaneamente, dal GIAU sono stati acquisiti i commenti utilizzati dai laboratoristi che hanno ritenuto di dividerli. La seconda fase ha comportato l'invio dello stesso questionario già elaborato a un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale di esperti assieme ai commenti raccolti nella fase precedente, adeguatamente omogeneizzati e categorizzati. In questa seconda fase ciascun esperto componente il gruppo, in forma anonima, ha espresso la propria opinione. I risultati sono stati riassunti ed elaborati e inviati nuovamente al gruppo sino a quando non è stato raggiunto un grado di concordanza superiore al 90% degli esperti (21, 22).

Necessità di una linea guida

Si stima che, in Italia, nella popolazione adulta con più di 40 anni di età, circa 1 individuo ogni 7 (13%) abbia un grado qualsiasi di malattia renale cronica cui si va ad aggiungere la patologia urologica, anch'essa in incremento. Tale dato, colloca il laboratorio di fronte un ampio ventaglio di quesiti clinici cui deve essere data tempestivamente una risposta sia in termini di diagnosi precoce che di accurata definizione del processo patologico in atto (23, 24).

IL REFERTO DELL'ECMU

Per referto ECMU si intende la risposta a una richiesta del clinico relativa ad accertamenti volti a definire lo stato del paziente relativamente all'apparato urinario, contenente informazioni clinicamente utili. L'informazione è efficace solamente quando cambia lo stato del ricevente e ne modifica il livello di conoscenza. Questo aspetto, che è comune a moltissimi esami di laboratorio, è ancora più evidente quando il quesito non si riferisce a una possibile condizione di malattia e nemmeno a uno specifico costituente, ma all'esame generico di un liquido

biologico, come l'urina.

Se la domanda circostanziata è fondamentale perché una misura di laboratorio diventi un'informazione clinica, occorre anche che la risposta, espressione della misura, sia facilmente e inequivocabilmente compresa dall'interlocutore clinico ricevente. Una terminologia corretta deve descrivere la misura ma anche la tecnologia utilizzata, soprattutto se, allo stato dell'arte, coesistono più tecnologie, con sensibilità e specificità diverse.

La standardizzazione dell'espressione dei risultati può facilitare la comprensione dell'informazione non solo nella nomenclatura, ma anche nell'espressione delle unità di misura e della scala dei risultati.

Importante è anche il sistema di riferimento. Una misura diviene informazione se comparata con limiti che definiscono classificazioni di pazienti o con livelli decisionali. Interpretare gli esami di laboratorio significa confrontare i risultati degli esami con "riferimenti" che permettano un giudizio e di conseguenza un'azione. Lo scopo dei valori di riferimento è quello di fornire la base per interpretare i risultati di laboratorio all'interno delle valutazioni cliniche. Gli intervalli di riferimento sono sicuramente il sistema più utilizzato per poter costruire questi "riferimenti". Tuttavia la loro produzione, pur ben definita da numerosi standard, è in generale poco e mal applicata; inoltre, in alcune situazioni altre tipologie di "riferimenti" possono fornire livelli decisionali più robusti.

Il referto di ECMU è costituito solitamente da un profilo formulato su tre tipologie di esami: fisico, chimico e morfologico. L'impostazione del profilo di risposta deriva da una tradizione di oltre quarant'anni, da quando cioè le strisce reattive hanno modificato l'esame chimico-fisico e guidato il modo di esprimere i risultati.

La risposta del profilo urinario è l'anello terminale di una catena di azioni: richiesta, raccolta, valutazione dell'idoneità del campione, analisi, valutazione della congruenza tra esame chimico-fisico e microscopico, interpretazione del profilo in chiave clinica. È quindi evidente, come ampiamente illustrato nelle linee guida per la fase analitica, che il tradizionale profilo chimico si gioverebbe di una revisione che, procedendo dagli obiettivi clinici riguardanti la valutazione della funzione/lesione dell'apparato urinario, focalizzasse l'indagine sui soli parametri realmente utili (6). Per questo si delinea la necessità di esprimere attraverso il profilo di risposta, stratificato per livelli analitici, informazioni clinicamente rilevanti che derivino da campioni correttamente prelevati e analizzati con metodi affidabili ed efficaci.

La struttura

Considerando che alcuni aspetti sono comuni a qualunque referto di laboratorio, si elencano gli elementi caratterizzanti un referto ECMU:

- identità del soggetto il cui materiale è sottoposto ad

- analisi;
- data e ora di accettazione del campione;
- medico richiedente;
- il sistema, ovvero il materiale esaminato (solitamente con un simbolo convenzionale la cui legenda deve essere esplicitata: U, urine);
- denominazione dell'esame (nel caso dell'ECMU si tratta di un profilo costituito da diverse analisi);
- parametri costituenti il profilo che dà luogo all'ECMU;
- metodo utilizzato per ogni parametro analizzato;
- unità di misura utilizzate;
- giudizio di idoneità del campione;
- risultato della misura analitica;
- valori di riferimento e/o eventuali livelli decisionali;
- risoluzione delle discordanze;
- commento/i;
- validazioni, ambito di responsabilità e firma.

Identità del soggetto il cui materiale è sottoposto ad analisi

Nome, cognome, data di nascita, domicilio, sono di norma sufficienti per identificare in modo univoco la persona il cui campione è oggetto di analisi. In alcune circostanze può non essere sufficiente e in tal caso dovranno essere valutati gradi superiori di identificazione. Questa precede l'identificazione del contenitore destinato alla raccolta; l'operatore addetto al ritiro del campione ha il compito di verificare la totale corrispondenza fra soggetto e campione da analizzare. Là dove possibile sarebbe opportuno indicare anche la provenienza del paziente, se ambulatoriale o, se ospedalizzato, da quale unità operativa.

Raccomandazione

Il referto deve riportare in modo completo l'identità e la provenienza, ambulatoriale o del reparto o servizio, del soggetto il cui campione è stato analizzato.

Data e ora di accettazione del campione

L'idoneità del campione è una condizione necessaria, anche se non sufficiente al fine di ottenere risultati attendibili. Uno dei criteri che definisce l'idoneità, è il tempo che intercorre dal momento della raccolta al momento dell'accettazione del campione. Pertanto, considerato il naturale decadimento al quale va incontro il campione urinario, è fondamentale conoscere data e ora di accettazione del campione. È fortemente raccomandato che dal momento della raccolta al momento della consegna non debba intercorrere un lasso di tempo superiore alle due ore. Il rispetto di questi tempi è necessario al fine di consentire l'analisi del campione nei tempi raccomandati nella linea guida della fase preanalitica (4 ore se il campione è conservato a temperatura ambiente, 6 ore se refrigerato a +4-8 °C) (5). È vivamente sconsigliata la raccolta serale del campione

e la conservazione in frigorifero dello stesso a partire dalla sera precedente.

Raccomandazione

il referto deve riportare data e ora di accettazione del campione.

Medico richiedente

Il medico che richiede l'indagine è l'interlocutore di riferimento per il referto e di qualunque comunicazione relativa al paziente: valori critici, anomalie repertate, non idoneità del campione. Soprattutto in casi complessi, la comunicazione con il curante è essenziale per orientare la diagnosi, valutare la progressione della malattia o l'efficacia delle cure. I recapiti dei medici curanti devono essere presenti e disponibili per queste comunicazioni.

Raccomandazione

il referto deve riportare il nome del medico richiedente l'esame.

Materiale esaminato

La descrizione del materiale esaminato nel caso dell'ECMU deve corrispondere al tipo di campione raccolto. Pertanto si raccomanda di elaborare una legenda che oltre a esplicitarlo con un simbolo convenzionale (U, urine), incorpori anche la tipologia del campione, ad esempio prima urina mattino (PUM), per differenziare il campione da altre modalità di raccolta per altri esami come ad esempio la seconda urina mattino (SUM) per la citologia, l'urina estemporanea per esami in urgenza (UES).

Raccomandazione

Il referto deve riportare il nome e la connotazione del materiale che è stato esaminato, espresso in una legenda.

Denominazione dell'esame

Come detto, ECMU è l'acronimo di Esame Chimico Morfologico Urine e delinea un profilo costituito da diverse analisi. Si raccomanda di mantenere questa denominazione tutte le volte che viene eseguito un profilo analitico completo che comprende: analisi visive, fisiche, chimiche, conteggio e morfologia della componente corpuscolata sia esso eseguito in microscopia che con analizzatori automatici.

Raccomandazione

Il referto deve riportare la denominazione dell'esame eseguito: ECMU nel caso si tratti di Esame Chimico Morfologico Urine.

Parametri costituenti il profilo ECMU

Come descritto nella linea guida della fase analitica, il profilo dell'ECMU è costituito da più parametri che vengono di seguito elencati. Si rimanda alla stessa linea guida per la descrizione nel referto delle diverse tipologie di parametri: irrinunciabili analiticamente o di indubbia utilità clinica; utili e di verifica analitica per il laboratorio; utili solo in particolari condizioni cliniche; parametri da evitare perché ritenuti inutili e/o obsoleti (6).

I parametri costituenti il profilo ECMU suddivisi nelle categorie menzionate sono:

- concentrazione urinaria (densità relativa o osmolalità o conduttività), emoglobina, albumina (proteine totali fino ai 2 anni di età), creatinina, esterasi leucocitaria, numero e morfologia degli elementi corpuscolati;
- pH, nitriti, ascorbato;
- glucosio, chetoni;
- bilirubina, urobilinogeno.

Quindi vanno refertati quei parametri che sono stati definiti obbligatori e di indubbia utilità clinica nella linea guida per la fase analitica di ECMU (6). Essi sono: densità relativa (conduttività e/o osmolalità), emoglobina, albumina o proteine totali, creatinina, esterasi leucocitaria, esame della frazione corpuscolata. A questi possono essere utilmente aggiunti ulteriori parametri che risultano rilevanti in particolari condizioni cliniche od operative: pH, nitriti, acetoacetato e acetone, glucosio. È fortemente sconsigliato inserire nel referto parametri obsoleti o privi di significato clinico come, la presenza di pigmenti biliari, l'ascorbato, la presenza di schiuma, o valutazioni sull'aspetto (6). Alcuni parametri invece devono essere refertati solo se francamente patologici. Ad esempio, non appare necessario riportare nel referto il colore delle urine nelle sue diverse, fisiologiche, sfumature di giallo (citrino, paglierino, oro, arancio, e così via); mentre deve essere riportato il rilievo di un colore patologico assieme alla interpretazione della sua possibile etiologia (Tabella 1).

Raccomandazione

Il referto deve riportare chiaramente espressi i parametri utili scelti sui quali è stata effettuata l'analisi, evitando di refertare parametri inutili e/o obsoleti.

Indicare il metodo utilizzato per ogni parametro analizzato

La scelta della metodica deve garantire adeguata sensibilità e specificità; è fondamentale pertanto che questa venga indicata nel referto. Considerata la diversità degli analiti che compongono l'ECMU, occorre specificare quali siano i metodi utilizzati per l'esecuzione dei singoli esami o loro raggruppamenti. I metodi possono essere diversi in relazione alla tipologia del laboratorio (di base o specialistica).

Tabella 1

Principali alterazioni del colore delle urine e loro possibili cause

Colore	Significato patologico	Farmaci	Alimenti
Rosso	Ematuria Porfirinuria Emoglobinuria Mioglobinuria	Cascara Desferroxamina Doxorubicina Levodopa Fenotiazine Fenitoina Rifampicina Senna (urine alcaline) Epirubicina Sulfametossazolo Ibuprofene	Barbabietole More Rabarbaro
Verde-blu	Ittero Infezioni urinarie da Pseudomonas "Blue diaper syndrome"	Amitriptilina Indometacina Blu di metilene Triamterene	
Marrone	Alkaptonuria Tirosinosi Porfirinuria Ittero	Cascara Ferro Levodopa Metronidazolo Metildopa Nitrofurantoina Fenotiazine Fenitoina Chinino Senna (urine alcaline)	
Nero	Febbre emoglobinurica in corso di alcune malattie infettive (Black water fever) Melanoma maligno	Cascara Ferro Metildopa Chinino	
Viola	Porfirinuria Sindrome da catetere vescicale (Purple urine bag syndrome)	Senna (urine alcaline)	

Indicare quindi se il laboratorio utilizza solo e sempre la chimica secca con strisce reattive o se alcuni analiti come l'albumina o le proteine totali, vengono misurati in chimica liquida o immunoturbidimetria, così come se la creatinina viene eseguita con metodo enzimatico o cinetico colorimetrico (Jaffè) o con striscia reattiva. Relativamente all'esame morfologico, è necessario indicare sul referto se lo stesso è eseguito in citofluorimetria, in microscopia automatizzata, a cattura di immagini o microscopia manuale in campo chiaro o in contrasto di fase specificando l'ingrandimento utilizzato.

Raccomandazione

Il referto deve riportare sempre il metodo utilizzato per l'esecuzione dell'analisi di ogni parametro.

Unità di misura

La espressione nel referto della unità di misura utilizzata per esprimere i risultati è assolutamente necessaria per comunicare "il valore" di un determinato parametro con una definizione chiara e univoca della quantità. Le unità di misura garantiscono l'utilità, la riproducibilità e il confronto dei risultati. Esse non sono arbitrarie, bensì codificate per nomenclatura e simbologia all'interno di un sistema di unità di misura, allo scopo di facilitare una immediata comprensione. Con il DPR 12/08/1982 n° 802 è stato adottato per legge anche in Italia il Sistema Internazionale (SI). L'adozione delle unità di misura SI, risulta pertanto ineludibile. Per tutti i parametri espressi in termini quantitativi fare riferimento alle unità di misura SI indicate nelle rispettive metodiche (ad esempio, albumina, mg/L). In relazione alla parte corpuscolata riferire il numero medio degli elementi per microlitro o per campo microscopico [esempio, eritrociti = n/μL o n/campo microscopico HPF (High Power Field)] (25, 26).

Raccomandazione

Il referto deve riportare sempre accanto al risultato le unità di misura utilizzate.

Giudizio di idoneità del campione

L'adeguatezza del campione è un fattore di criticità della fase preanalitica di tutti gli esami di laboratorio; essa influenza l'accuratezza e di conseguenza l'utilizzo clinico dei risultati. Per questo il laboratorio dovrebbe avvalersi di standard e linee guida utili per la stesura di procedure operative interne per definire i criteri di accettabilità (27).

L'urina è un liquido molto instabile e sensibile; tale caratteristica rende indispensabile il giudizio di idoneità del campione che deve essere espresso, quando negativo, tramite un commento inserito nel referto. Tale

commento, come descritto in seguito in modo più dettagliato, è basato sulle scelte di accettabilità o meno del campione da parte del laboratorio. Le non idoneità possono riguardare aspetti rilevati nella fase preanalitica (contenitore, igiene, identificazione, volume, tempo intercorso tra la raccolta e la consegna, modalità di trasporto e conservazione dei campioni) e/o aspetti rilevati nella fase analitica (contaminanti di provenienza da altri apparati o dall'ambiente esterno durante la raccolta e/o la conservazione). Una corretta informazione del paziente resta il comune denominatore per la riduzione delle non conformità (5). A questo riguardo, si ricorda come la creatinina sia notevolmente rappresentata nelle urine e risulti discriminante rispetto ad altri liquidi biologici. Questa caratteristica può risultare decisiva qualora per finalità cliniche si dovesse determinare la natura urinaria del campione in esame; l'idoneità in questo caso viene espressa come una nota all'interno del referto (5, 6, 11, 12, 27).

Raccomandazione

Il referto deve riportare sempre un giudizio sulla non idoneità del campione che giustifichi la mancata accettazione dello stesso.

Risultato della misura analitica

Il referto ECMU è l'atto ufficiale e definitivo con cui vengono comunicati i risultati dei vari componenti analizzati, pertanto essi rappresentano l'oggetto principale di attenzione da parte dei clinici, come indicato dalla norma ISO 15189:2012 (28). I risultati vanno inseriti in colonna accanto alla descrizione del parametro, subito prima della rispettiva unità di misura e del valore di riferimento. Vanno inseriti i risultati solo degli esami eseguiti; si preferisce refertare in ordine prima l'esame chimico e poi quello del sedimento. È opportuno inserire un segnale di attenzione accanto al risultato fuori dai valori di riferimento.

Secondo la European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) e le linee guida GIAU, l'espressione dei risultati dei parametri sia microscopici che chimici deve essere quantitativa (6, 11). I parametri chimici: albumina, creatinina, esterasi leucocitaria, pseudoperossidasi (tranne i nitriti che possono essere espressi in termini qualitativi, presenti/assenti) dovranno essere quindi quantificati così come pure il numero delle cellule e degli altri elementi corpuscolati, esprimendo questi ultimi come numero medio per microlitro o per campo microscopico (11-14, 29, 30).

Raccomandazione

Il referto deve riportare solo i risultati dei parametri per i quali è stata eseguita l'analisi.

Valori di riferimento e/o eventuali livelli decisionali

Per una migliore interpretazione dei risultati, oltre all'espressione quantitativa del risultato, l'ECLM propone che la risposta nel profilo urinario contempli termini di riferimento che possano essere interpretati con facilità, tali da permettere un giudizio e di conseguenza una eventuale azione clinica.

Da questo deriva che le espressioni letterali quali rari, alcuni, e simili, non devono mai essere utilizzate per la soggettività che tali termini hanno insita sia in chi scrive che in chi legge. Gli indicatori di lesione hanno soltanto un valore di riferimento superiore calcolato al 95° percentile di una popolazione sana. Per calcolare questo valore si fa riferimento alle raccomandazioni del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) GP16 (2009) Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimen (12).

Interpretare gli esami di laboratorio significa confrontare i risultati degli esami con "riferimenti" che permettano un giudizio e di conseguenza un'azione. Teoricamente oggi noi possiamo trovare sui referti di laboratorio almeno cinque strumenti diversi di comparazione dei valori misurati (31):

- valutazioni biodinamiche: integrano e confrontano i risultati con modelli fisiopatologici, per consentire previsioni sulle condizioni del paziente;
- valori di riferimento individuali: di fatto impossibili da ottenersi;
- differenza critica: indica, al livello di probabilità prescelto, la differenza massima fra due valori successivi ottenuti sullo stesso paziente che può ancora essere attribuita all'effetto congiunto della variabilità analitica e biologica di quel costituente;
- livelli decisionali: molto diffusi e, molto spesso, non chiaramente differenziati nel referto dagli intervalli di riferimento. Di derivazione empirica, indicano la concentrazione al di sopra, o al di sotto della quale, viene presa una decisione medica;
- valori di riferimento collettivi: sono i riferimenti più usati, anche se forse i meno informativi. Di fatto, permettono una valutazione "descrittiva" di una misurazione, con un parametro di distribuzione statistica.

I valori di riferimento collettivi sono gli strumenti più facilmente standardizzabili e, almeno teoricamente, più facilmente ottenibili (32-39). Lo standard EP28-A3 del CLSI costituisce la più autorevole linea guida per la costruzione degli intervalli di riferimento (40).

La distribuzione dei valori di riferimento può essere studiata con opportuni metodi statistici. Se i risultati sono distribuiti in maniera normale (gaussiana), i limiti possono essere calcolati sia con metodi parametrici sia non parametrici. I metodi non parametrici aderiscono alle esigenze degli indicatori di lesione in cui la distribuzione viene riferita al 95° percentile; mentre per gli indicatori di funzione sono da preferire i metodi parametrici in cui i valori di riferimento vanno dal 2,5° al 97,5° percentile (40). Tra gli indicatori di lesione

individuiamo albuminuria, ematuria, leucocituria, esterasi; tra gli indicatori di funzione la concentrazione urinaria e la creatinuria. Per i primi individueremo un limite superiore di riferimento che coinciderà con il 95° percentile, sottintendendo con lo zero il limite inferiore, ad esempio, eritrociti, fino a 10 elementi/uL. Per i secondi avremo due limiti di riferimento al 2,5 e al 97,5 percentile che definiranno un intervallo di riferimento ad esempio: densità relativa, 1007-1029.

In alternativa a stabilire un nuovo intervallo di riferimento, il già citato standard EP28-A3 (40) prevede, sotto opportune condizioni, la possibilità di trasferire nella realtà attuale, gli intervalli di riferimento precedentemente determinati nello stesso laboratorio con un differente metodo analitico, oppure quelli stabiliti in un altro laboratorio o da un Produttore. L'accettabilità del trasferimento dell'intervallo può essere facilmente verificata in laboratorio effettuando le misurazioni su un numero limitato di individui di riferimento (ad esempio $n=20$), dopo aver escluso eventuali outlier. Se non più di 2 (10%) risultati cadono al di fuori dell'intervallo di riferimento proposto, lo stesso è considerato valido; se 3 o 4 cadono al di fuori dei limiti, la misurazione viene ripetuta su un nuovo campione di 20 individui di riferimento. In questo caso, se 2 nuovi risultati o meno cadono al di fuori dei limiti, l'intervallo è accettato; se nuovamente, 3 o più risultati (oppure 5 o più risultati del primo campione) eccedono i limiti, l'intervallo non può essere accettato.

Gli intervalli di riferimento rimangono il sistema maggiormente utilizzato nella categorizzazione della condizione clinica dei pazienti. Essi rappresentano comunque un'espressione matematico-statistica della distribuzione dei valori in una popolazione di riferimento e non sono sempre e comunque identificabili con limiti decisionali (41).

I valori decisionali utilizzati vanno chiaramente differenziati dagli intervalli di riferimento. Quasi sempre di origine empirica, indicano la concentrazione al di sopra, o al di sotto della quale, viene presa una decisione clinica.

Poiché le strisce reattive misurano in modo semi-quantitativo gli analiti (scala ordinale), per la valutazione delle prestazioni analitiche, in particolare dell'esattezza, nel confronto con un metodo selezionato si raccomanda di utilizzare due limiti: uno di sensibilità analitica (LD) e uno di conferma (LC) con una zona grigia di incertezza compresa tra i due. La letteratura suggerisce come prestazioni ottimali per l'esattezza dei risultati i seguenti criteri:

- a LC è raccomandato che i falsi negativi siano inferiori al 5%;
- a LD è raccomandato che i falsi positivi siano inferiori al 10%;
- nella zona grigia può essere accettato un numero di falsi negativi inferiori al 30%.

Inoltre, sulla base dell'esperienza con i metodi su striscia reattiva, l'ECLM raccomanda un rapporto tra le concentrazioni $LC/LD=5$.

LC e LD possono essere anche legati alla decisione

clinica: per esempio, 100-200 leucociti/uL sono indicativi di infezione urinaria, mentre meno di 10-20 la escludono (11).

Raccomandazione

Il referto deve riportare sempre per ogni parametro i valori di riferimento e/o gli eventuali livelli decisionali.

Risoluzione delle discordanze

Nel referto devono essere indicate, risolte e spiegate le eventuali discordanze, vere o apparenti, tra parametri di analogo significato o meglio riferentesi alla stessa origine, ovvero:

- nitriti/batteri;
- pseudoperossidasi-emoglobina/emazie;
- esterasi/leucociti;
- proteine/cilindri.

La risposta deve essere valutata anche sulla base delle conoscenze delle possibili interferenze, stimandone le false positività e false negatività pertinenti ai metodi in chimica secca. Peraltro sono già noti i limiti esistenti nella preparazione del sedimento o nell'esame automatizzato della frazione corpuscolata.

Nel caso di discordanze, la valutazione con metodi di conferma deve essere perseguita e, in relazione al metodo utilizzato, potrà essere:

- valutazione di report grafici/immagini e di allarmi su sistemi automatizzati;
- esame microscopico, meglio se alla osservazione in campo chiaro si affianca la osservazione in contrasto di fase e al polarizzatore;
- esecuzione in chimica liquida o immunochimica.

Qualora vi sia una dissociazione tra assenza di leucociti e presenza di batteri, nella popolazione femminile potrebbe essere utile aggiungere un commento del tipo *“il risultato rilevato correla con la probabile presenza di contaminazione del campione o di batteriuria asintomatica”*, al fine di evitare allarmismi inutili e approfondimenti diagnostici inappropriati.

Raccomandazione

Il referto deve offrire evidenza della risoluzione delle discordanze tra parametri ad analogo significato o riferibili alla stessa origine.

Commento interpretativo

Fornire commenti interpretativi nel referto è un compito essenziale del Laboratorio Clinico. La Direzione del laboratorio deve garantire disponibilità per la consulenza degli esami e l'interpretazione dei risultati al fine di soddisfare le esigenze e i requisiti dei clinici. Le osservazioni interpretative devono essere chiare, inequivocabili, corrette nella semantica e nei contenuti tecnici, devono essere sintetiche ma al contempo veicolare l'informazione (35). La frequenza dell'uso e la

tipologia dei commenti, come verrà espresso in seguito, varia sulla base dei livelli analitici e di conseguenza dei livelli di competenza di ciascun laboratorio. Tali livelli devono essere facilmente individuabili. A tale scopo i livelli analitici e di competenza sono già disponibili in tabelle inserite nella linea guida relativa alla fase analitica. Il riconoscimento della appropriatezza delle risorse disponibili e della complessità da trattare, consentirà ai laboratoristi di individuare coerentemente il tipo di referto da produrre: commentato o in risposta ad una specifica richiesta (6, 11).

Raccomandazione

Il referto deve riportare commenti sulla base del livello analitico del laboratorio e del livello di competenza dell'equipe.

Validazioni, ambito di responsabilità e firma

Prima del suo rilascio, il referto deve essere validato mediante un processo di verifica che riguarda globalmente la validità dell'informazione generata dal laboratorio rispetto alla richiesta. All'interno del processo che porta all'informazione da trasferire, partecipano più figure professionali che giocano un ruolo importante. In Medicina di Laboratorio ormai vi è accordo che in questo processo esistono almeno due livelli di validazione, quello tecnico *“sample-oriented”* e quello clinico *“patient-oriented”* che hanno sistemi di verifica diversi e richiedono competenze professionali diverse (3, 4). Il livello tecnico provvede alla verifica del dato analitico mediante la verifica degli errori pre-pre analitici, delle interferenze analitiche, del controllo di qualità, delle prestazioni strumentali. Il livello clinico provvede alla validazione della congruità del risultato dopo averne verificato eventuali incongruenze e all'attivazione dell'interfaccia clinica-laboratorio come momento di scambio di informazioni, in caso di risposte su uno specifico quesito diagnostico. Nel mondo anglosassone i commenti interpretativi sono emessi da membri esperti dello staff: in circa il 70% dei laboratori dai patologi (con MRCPPath) o dai *“clinical scientist”* di grado più elevato (grade C) senza limitazioni, mentre altri laureati, medici e non, di grado inferiore sono autorizzati in riferimento all'esperienza individuale o solo in aree specialistiche o sotto controllo di colleghi di maggiore esperienza (32-37).

È evidente pertanto che data l'importanza clinica del referto, questo deve essere affidato a personale qualificato. Secondo Marshall et al. (43), in sintonia con il documento IFCC 37 i biochimici clinici, sia medici che *“scientist”*, dovrebbero avere una base di conoscenza e di esperienza almeno equivalente alla Part 1 di MRCPPath o simile livello di studio (27, 38-45).

Ciascun dato analitico prodotto da un Laboratorio Clinico deve essere sottoposto ad almeno due livelli di verifica: verifica tecnica e di plausibilità clinica, prima della procedura di firma.

Raccomandazione

Il referto deve riportare la firma per validazione del risultato secondo i livelli di refertazione stabiliti in laboratorio.

Il referto commentato

I commenti sono il valore aggiunto espresso in un referto in base alle competenze dell'operatore, che consentono una lettura circostanziata della risposta del laboratorio: procedendo dalla mancata idoneità del campione fino all'interpretazione in chiave clinica dei reperti analitici. Premesso che in tutte le circostanze vanno rispettate le raccomandazioni riguardanti la corretta raccolta/conservazione dei campioni, i commenti sono espressi da specialisti che, grazie alla propria competenza in materia, consentono una corretta e informata lettura del referto. Negli ultimi anni molti lavori hanno confermato l'importanza del commento interpretativo a corredo del dato di laboratorio (46-49). Il referto interpretativo e la consulenza, cioè l'attività di interfaccia e di comunicazione tra il professionista di laboratorio e il clinico, appaiono sempre più importanti per contenere i costi, ridurre gli errori medici e migliorare la qualità delle cure ai pazienti. Inoltre, l'incalzante progresso tecnologico e scientifico in ambito laboratoristico, da un lato, e la sempre maggiore complessità delle conoscenze mediche dall'altro, rendono ancor più necessarie al clinico l'esperienza specifica e le conoscenze basate sull'evidenza del professionista di laboratorio, sia per quanto attiene la selezione degli esami più idonei ad inquadrare il problema del paziente, sia per la loro interpretazione nel singolo contesto clinico, entrambi finalizzati ad una cura appropriata ed efficace del paziente (50-52).

Il referto commentato ha quindi lo scopo di affiancare e guidare il clinico nello studio e nella definizione della patologia e nel trattamento della malattia, sia in fase diagnostica che di monitoraggio, attraverso criteri razionali e basati sulla medicina delle evidenze.

È quindi di estrema importanza che il commento inserito nel referto rivesta specifiche caratteristiche: deve essere corretto nella forma e nei contenuti tecnici; deve fornire informazioni chiare, non ambigue e facilmente interpretabili; deve essere sintetico e dare informazioni che siano effettivamente utili sul piano clinico.

Documenti specifici sui commenti al referto nei vari campi della Medicina di Laboratorio sono stati prodotti dalle società scientifiche, da organismi internazionali e dalle norme ISO (32-34, 36-40, 53-55). L'ECMU rientra tra gli esami di laboratorio per i quali risulta utile l'utilizzo di commenti interpretativi, sia quando si tratti di fornire una chiave di lettura corretta relativamente a parametri misurati con metodiche e con sistemi analitici differenti (ad esempio, chimico fisico con strisce reattive e sedimento automatizzato o lettura microscopica), sia quando il riscontro di elementi significativi sul piano diagnostico offrano indicazioni utili al riconoscimento di

una patologia in atto. Premesso che i commenti adottati per i livelli analitici di base, possono venire incorporati nei commenti adottati per il livello analitico specialistico, riteniamo che possano essere identificate tre categorie di commenti.

La prima categoria (Tabella 2) comprende commenti descrittivi che possono essere utilizzati da tutti i laboratori e riguardano principalmente valutazioni sulla fase preanalitica e sulla idoneità del campione.

La seconda categoria di commenti (Tabella 3) include i commenti interpretativi: essi sono volti essenzialmente a garantire la corretta interpretazione dei dati, con particolare riguardo al riscontro di incongruenze tra il dato dell'esame chimico fisico e quello del sedimento.

Raccomandazione

I commenti descrittivi e interpretativi possono essere utilizzati da tutti i laboratori che eseguono ECMU.

La terza categoria di commenti può essere definita "diagnostica"; i relativi commenti sono riportati nella Tabella 4. Sono commenti di tipo clinico, volti a richiamare l'attenzione del medico richiedente sulla possibile presenza di una patologia a carico del rene e/o delle vie urinarie. Sono utilizzabili nei laboratori con una competenza clinica e microscopica di livello specialistico (56).

Verifica esterna di qualità e controllo di qualità interno

La verifica di qualità mediante le procedure per la gestione del Controllo di Qualità Interno (CQI) e la partecipazione a Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) sono elementi connotanti la pratica di Laboratorio (57-59). I Programmi di VEQ nel campo dell'ECMU sono stati finora poco diffusi in Europa nonostante siano contemplati sia nelle Linee Guida Europee sia in quelle del CLSI (60, 61). Gli schemi di VEQ per l'Esame Chimico Fisico delle urine con striscia reattiva sono poco diffusi poiché, poco applicabili per le determinazioni di tipo semi-quantitativo o su scala ordinale utilizzate per l'esame delle urine (62). I risultati degli esami eseguiti da laboratori diversi sullo stesso campione devono poter essere confrontati, con affidabilità e coerente interpretazione. Ciò è valido per determinazioni di tipo semiquantitativo, come quelle per l'esame chimico-fisico delle urine su striscia reattiva che dovrebbero fornire risultati omogenei all'interno di uno stesso intervallo di lettura. Il Programma di VEQ consente infatti di valutare come un laboratorio si "colloca" nel contesto generale e favorisce la riduzione dell'errore analitico allertando quando un valore risulta appartenere a una classe di valori diversa da quella in cui cadono tutti gli altri risultati (63). Inoltre permette di evidenziare i limiti analitici propri di ciascun tipo di striscia reattiva rafforzando la consapevolezza che l'analisi su striscia reattiva deve essere integrata con l'analisi microscopica del sedimento urinario e refertata

Tabella 2*Commenti utilizzabili da tutti i laboratori*

Commenti relativi alla fase preanalitica:

attengono alla fase di raccolta, trasporto e conservazione del campione, nonché alle condizioni di non idoneità rilevabili macroscopicamente (ad esempio per quantità insufficiente del campione o per contaminazione macroscopicamente evidente):

- contenitore non idoneo, si prega di ripetere la raccolta del campione
- campione insufficiente, si prega di ripetere la raccolta
- esame non eseguito per mancato rispetto delle norme igieniche e di sicurezza
- contenitore contaminato, si prega di ripetere la raccolta del campione
- campione non idoneo a causa del mancato rispetto dei tempi di conservazione
- campione non idoneo a causa di una scorretta temperatura di conservazione
- campione non idoneo per presenza di macrocontaminanti

Commenti inerenti la fase analitica:

riguardano il giudizio di idoneità del campione in caso di contaminazione (uretrale, vaginale, fecale, spermatica) rilevabile solo con l'analisi del sedimento urinario, nonché tutte le situazioni in cui si riscontrino anomalie quali/quantitative dei parametri chimici, fisici o del sedimento. Rientrano in questo gruppo, ad esempio, la contaminazione da liquido seminale o il primo riscontro di una proteinuria e/o albuminuria.

Non-idoneità del campione rilevata all'osservazione microscopica:

- probabile contaminazione in fase di raccolta; ottenere un nuovo campione attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio
- campione non idoneo per contaminazione (fecale, uretrale, vaginale, spermatica); ottenere un nuovo campione attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio
- cellule/muco: la presenza di cellule epiteliali squamose in numero elevato (ad esempio >1 per campo microscopico a 400x) e di abbondante muco è indicativa di una raccolta non corretta; ottenere un nuovo campione attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio.

Concentrazione del campione:

- campione non idoneo per eccessiva diluizione del campione; si prega di ripetere la raccolta;
- campione poco concentrato possibile lisi degli elementi cellulari.

Proteinuria/albuminuria:

- in caso di primo riscontro di albuminuria e/o proteinuria alterati, riconfermare il dato su altri campioni prima di procedere ad approfondimenti diagnostici. Nel caso specifico di soggetti di età inferiore a 30 anni escludere proteinuria ortostatica.
- proteinuria (e/o albuminuria) non eseguibile per contaminazione genitale (da liquido seminale).
- quadro compatibile con infezione delle vie urinarie. Il dato di albuminuria e/o proteinuria dovrà essere rivalutato una volta risolto il quadro clinico.
- probabile contaminazione da raccolta non corretta; la presenza di proteinuria e/o albuminuria potrebbe essere non attendibile. Ottenere un nuovo campione attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio

con commenti adeguati ad interpretare eventuali discrepanze tra l'analisi chimica e la valutazione morfologica del sedimento. I programmi di VEQ per l'analisi della frazione corpuscolata delle urine sono ancora meno sviluppati poiché i risultati di tipo qualitativo per l'analisi morfologica in generale, non possono essere suddivisi in categorie e il giudizio su ogni singola risposta richiede la consulenza di un professionista esperto nella disciplina (63-65). In programmi di VEQ in cui sono proposti casi clinici, in particolare, l'ente organizzatore si deve avvalere di uno o più consulenti molto esperti della patologia inerente i casi clinici che vengono trattati e disponibili a fornire assistenza al riguardo. Da uno studio del College of American Pathologist, è emerso che, mentre il Proficiency Testing (PT) per le strisce reattive evidenziava una concordanza soddisfacente tra laboratori, il PT per l'esame

microscopico, condotto mediante fotografie del sedimento urinario, evidenziava notevoli differenze tra laboratori nell'identificazione degli elementi (66); dati questi ultimi confermati anche da un lavoro del GIAU (67). Questa VEQ è utile per evidenziare eventuali necessità di formazione/aggiornamento e rappresenta uno stimolo ad approfondire le conoscenze su una determinata patologia (63, 68, 69). Sono molto rari i programmi di VEQ per l'analisi automatizzata della frazione corpuscolata intesi in senso tradizionale e cioè con l'utilizzo di materiali di controllo; vi sono infatti difficoltà ad approntare un materiale idoneo a garantire la stabilità e l'integrità morfologica degli elementi in esame e che risulti idoneo all'analisi con tutti i sistemi disponibili sul mercato che utilizzano tecnologie molto diverse tra loro.

Tabella 3*Commenti utilizzabili dai laboratori con area specialistica*

Commenti interpretativi: sono volti essenzialmente a garantire la corretta interpretazione dei dati, in particolare riguardo al riscontro di incongruenze tra il dato dell'esame chimico fisico e quello del sedimento (ad esempio, emoglobina positiva con striscia reattiva e assenza di emazie nel sedimento). Questi commenti possono essere facilmente codificati sia sui middleware dedicati sia sui gestionali di laboratorio; in entrambi i casi, è quasi sempre possibile implementare delle regole che consentono l'inserimento automatico da parte del sistema di specifici commenti in relazione alla positività/negatività o presenza/assenza di uno o più parametri tra loro correlati. Per la loro natura, questi commenti devono essere considerati obbligatori.

Emazie/emoglobina:

- assenza di emazie integre all'osservazione microscopica in campione non diluito. Se non sussistono cause di emoglobinuria, probabile falso positivo del della striscia reattiva.
- assenza di emazie integre all'osservazione microscopica. Probabile lisi delle emazie da bassa concentrazione del campione. Si consiglia ripetere sul primo campione del mattino riducendo l'apporto di liquidi la sera precedente l'esame.
- possibile falso positivo della striscia reattiva per interferenza da perossidasi batteriche o interferenti.
- presenza di microematuria (con o meno presenza di emazie dismorfiche e/o acantociti): Si consiglia studio morfologico delle emazie sul campione delle seconde urine del mattino (SUM).

Leucociti / batteri:

- la positività delle esterasi in assenza di leucociti nel sedimento può essere dovuta alla presenza di interferenti o a lisi dei leucociti per invecchiamento del campione. Si consiglia di ripetere raccolta.
- probabile lisi dei leucociti da bassa concentrazione del campione. Batteriuria associata a leucocituria può essere indice di infezione delle vie urinarie. Valutare il risultato alla luce del quadro clinico dopo aver escluso la contaminazione da raccolta non corretta.
- batteriuria significativa in assenza di leucocituria può coesistere con inquinamento della raccolta, leucopenia, portatori di catete permanente. Si consiglia di verificare la presenza di una o più di queste situazioni e il quadro clinico prima di considerare una terapia antibiotica.
- la presenza di leucocituria senza batteriuria va inquadrata clinicamente. In presenza di sintomi di infezione delle vie urinarie, si consiglia la specifica richiesta per patogeni esigenti.

Proteinuria e/o albuminuria:

- la scarsa concentrazione del campione può falsare il dato della proteinuria e/o albuminuria (falso negativo). Si consiglia la ripetizione dell'esame riducendo l'apporto di liquidi la sera precedente la raccolta
- l'elevata concentrazione del campione potrebbe alterare il dato della proteinuria e/o albuminuria (falso positivo). Si consiglia la ripetizione dell'esame.

Tabella 4*Commenti utilizzabili dai laboratori che interagiscono con le specialità cliniche sulla base di uno specifico quesito diagnostico*

Sono commenti di tipo clinico, volti a indirizzare il medico richiedente verso la possibile presenza di una patologia a carico del rene e/o delle vie urinarie. Sono utilizzabili nei laboratori con una competenza clinica e microscopica di livello elevato:

- eritrociti dismorfici in numero elevato ($\geq 50/\text{HPF}$) e cilindri eritrocitari/emoglobinici con/senza: leucociti, cellule epiteliali renali tubulari, cilindri granulosi, leucocitari e/o epiteliali e/o cerei. Proteinuria da >150 a ≥ 3.5 g/24 ore; creatinina plasmatica da normale a elevata: *possibile/probabile glomerulonefrite proliferativa in fase attiva*;
- lipidi in quantità da moderata a severa e eritrociti dismorfici in basso numero ($\leq 10/\text{campo microscopico}$) o assenti con/senza: cellule epiteliali renali tubulari, cilindri granulosi, epiteliali. Proteinuria ≥ 3.5 g/24 ore; creatinina plasmatica da normale a elevata: *possibile/probabile glomerulonefrite non proliferativa con sindrome nefrosica*;
- eritrociti dismorfici in numero elevato ($\geq 50/\text{campo microscopico}$), cilindri eritrocitari/emoglobinici, e lipidi in quantità da moderata a severa con/ senza: leucociti, cellule epiteliali renali tubulari, cilindri granulosi, leucocitari e/o epiteliali e/o cerei. Proteinuria: ≥ 3.5 g/24 ore; creatinina plasmatica: da normale a elevata: *possibile/probabile glomerulonefrite proliferativa in fase attiva con sindrome nefrosica*;
- cellule epiteliali renali tubulari in numero variabile, cilindri epiteliali, cilindri granulosi. Proteinuria: assente o lieve; creatinina plasmatica: rapidamente aumentata - da ore a pochi giorni: *possibile/probabile insufficienza renale acuta (IRA) con necrosi tubulare acuta. Gli stessi elementi sopra elencati con: cristalli (IRA da precipitazione intrarenale di cristalli); cilindri mioglobinici (IRA associata a rhabdomiolisi); cilindri emoglobinici (IRA associata a emolisi intravascolare)*;
- "Decoy cells" o "cellule richiamo" (cellule epiteliali di origine uroteliale e/o renale tubulare con alterazioni nucleari caratteristiche) in numero variabile, (proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma): *Riattivazione del poliomavirus BK* (in paziente immunosoppresso, nella maggior parte dei casi portatore di trapianto di rene);
- "Decoy cells" o "cellule richiamo" (cellule epiteliali di origine uroteliale e/o renale tubulare con alterazioni nucleari caratteristiche) in numero variabile anche all'interno di cilindri. Proteinuria assente; creatinina plasmatica in aumento: *possibili/probabile nefropatia da riattivazione del poliomavirus BK* (in paziente immunosoppresso, nella maggior parte dei casi portatore di trapianto di rene);

Tabella 4
Continua

- leucociti in numero variabile e batteri in quantità elevata con/senza: eritrociti isomorfi, cellule transizionali superficiali. Proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma: *possibile/probabile infezione urinaria*;

- leucociti in numero variabile e batteri in quantità elevata con/ senza: eritrociti isomorfi, cellule transizionali superficiali, cellule epiteliali renali tubulari, cilindri leucocitari. Proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma o elevata: *possibile/probabile infezione urinaria con coinvolgimento del parenchima renale*;

- leucociti in numero variabile, batteri in quantità variabile, cellule epiteliali squamose in numero elevato con/senza: eritrociti isomorfi, miceti, trichomonas vaginalis. Proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma: *possibile/probabile contaminazione urinaria da parte di secrezioni genitali*;

- cellule transizionali profonde e/o superficiali in numero da moderato elevato, leucociti, eritrociti isomorfi. Proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma o elevata: *possibile/probabile patologia urologica*;

- cellule transizionali superficiali e/o profonde con atipie morfologiche anche in ammassi, leucociti, eritrociti isomorfi. Proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma o elevata: *possibile/probabile patologia urologica di natura neoplastica*.

NB. Quanto più il numero degli elementi caratterizzanti è elevato, tanto più aumenta la probabilità rispetto alla possibilità.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti i componenti del Gruppo Interdisciplinare: Maria G. Alessio (Bergamo), Roberta Anderlini (Baggiovara MO), Fiamma Balboni (Firenze), Maria A. Burgio (Canicattì, AG), Giuliano Brunori (Trento), Alberta Caleffi (Parma), Alessandro Camporese (Pordenone), Piero Cappelletti (Castelfranco TV), Giovanni Casiraghi (Como), Rita de Rosa (Pordenone), Giovanni Di Rienzo (Altamura BA), Cettina Drago (Catania), Maria G. Epifani (Padova), Gian P. Franzè (Ferrara), Giovanni B. Fogazzi (Milano), Giovanni Gambaro (Roma), Gianluca Gessoni (Mestre VE), Loreto Gesualdo (Bari), Anna Liverani (Monselice, PD), Maria Lorubbio (Firenze), Fabio Manoni (Monselice, PD – Coordinatore GIAU), Franco Nembrini (Bergamo), Cosimo Ottomano (Monza), Angelo Perego (Monselice PD), Barbara Pieretti (Fano, PU), Giulia Previtali (Bergamo), Elena Ranieri (Foggia), Rudi Ravasio (Bergamo), Graziella Saccani (Bussolengo VR – Segretaria GIAU), Michele Schinella (Rovereto TN), Sandra Secchiero (Padova), Francesca Sirianni (Monfalcone GO), Sara Valverde (Chioggia VE), Daniela Vannoni (Siena).

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. JAMA 1981;245:17623.
2. Burlina AB. Medicina di laboratorio – Fondamenti di diagnostica. Torino: CG Edizioni Medico Scientifiche, 1992.
3. Cappelletti P. Il "referto" in Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab – JLM 2004;5:197–208.
4. Plebani M. Il referto in medicina di Laboratorio. RiMeL/JLaM 2005;1(suppl):57–9.
5. Manoni F, Caleffi A, Gessoni G, et al.. L'esame delle urine chimico morfologico e colturale: proposta di linee guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica. Biochim Clin 2011;35:131–9.
6. Manoni F, Gessoni G, Fogazzi GB, et al.. Esame fisico, chimico e morfologico delle urine: proposta di linee guida per la fase analitica del gruppo intersocietario analisi delle urine (GIAU). Biochim Clin 2016;40: 353–83.
7. Cappelletti P. Linee guida per il referto ematologico. Riv Med Lab – JLM 2002;3(suppl):87–93.
8. Grilli R, Penna A, Zola P, et al. Physicians' view of practice guidelines. A survey of Italian physicians. Soc Sci Med 1996;43:1283–7.
9. Formoso G, Liberati A, Magrini N. Practice guidelines: useful and "participative" method? Survey of Italian physicians by professional setting. Arch Intern Med 2001;161:2037–42.
10. Grilli R. AGREE uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida. Dossier 60 Bologna. Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna; 2002. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/publicazioni/dossier/doss060> (ultimo accesso: novembre 2019).
11. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000;231:1–86.
12. CLSI. Urinalysis; Approved Guideline - Third edition. CLSI document GP16-A3. Wayne, PA, 2009.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN publication 2006;88. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign88.pdf> (ultimo accesso: novembre 2019).
14. Kouri T, Gyory A, Rowan RM. ISLH Urinalysis Task Force. ISLH recommended reference procedure for the enumeration of particles in urine. Lab Hematol 2003;9:58–63.
15. Atkins D, Best D, Briss PA, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490–5.
16. Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale (2012) Manuale di Formazione per il Governo Clinico: Appropriatazza. opicom.it/documenti/Programma_del_corso_Appropriatazza

- ezza.pdf (ultimo accesso: novembre 2019).
17. Hsu C, Sandford B. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess, Res Eval* 2007;12.
 18. Tomasik T. Reliability and validity of the Delphi method in guideline development for family physicians. *Qual Prim Care* 2010;18:317-26.
 19. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008-15.
 20. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, et al. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One* 2011;6:e20476.
 21. MacLure K, Paudyal V, Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic? *Int J Clin Pharm* 2016;38:685-94.
 22. West LM, Diack L, Cordina M, et al. A systematic review of the literature on 'medication wastage': an exploration of causative factors and effect of interventions. *Int J Clin Pharm* 2014;36:873-81.
 23. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, et al.; INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1946-53.
 24. Yuno T, Hisada Y, Nishimura Y. A review of urinary examination - what medical practice expects now and what urinary examinations have to provide in the future]. *Rinsho Byori* 2013;61:622-8.
 25. DPR 12/08/1982 n° 802. Attuazione della direttiva (CEE) n. 80/181 relativa alle unità di misura Gazzetta Ufficiale n° 302 del 03/11/1982. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1982/11/03/082U0802/sg> (ultimo accesso: novembre 2019)
 26. Burnet D, Plebani M. Guida pratica all'accreditamento dei laboratori Clinici. Milano: Biomedica Source Books, 2003.
 27. Morandini M. Criteri di qualità per l'accettabilità dei campioni. *RIMeL/IJLaM* 2006;2:32-41.
 28. Pradella M. Risultati di esami nel laboratorio accreditato ISO 15189: il nuovo paradigma. *Riv Ital Med Lab* 2015;11:118-21.
 29. Aspevall O, Hallander H, Gant V, et al. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:173-8.
 30. Lee A, McLean S. The laboratory report: a problem in communication between clinician and microbiologist? *Med J Aust* 1977;2:858-60.
 31. Pradella M, Dorizzi RM. Il problema dei valori di riferimento. In: Burlina A, editor. *Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio*. Padova: Piccin edizioni, 1995.
 32. Andrew CE, Hanning I, McBain AM, et al. A model for a multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1013-9.
 33. Zardo L, Secchiero S, Sciacovelli L, et al M. Reference intervals: are interlaboratory differences appropriate? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1131-3.
 34. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:337-42.
 35. Petit-Clerc C, Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:639-44.
 36. Solberg HE, PetitClerc C. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:593-8.
 37. Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division: approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:531-5.
 38. Solberg HE. Approved recommendations on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645-56.
 39. Dybkaer R, Solberg HE. Approved recommendations on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:657-62.
 40. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved Guideline, 3rd ed. CLSI document EP28-A3c. CLSI Wayne, PA, 2008.
 41. Moore RA. On the need for evidence-based clinical biochemistry. *Evid Based Med* 1998;3:7-8.
 42. Prinsloo PJ, Gray TA. A survey of laboratory practice in the clinical authorization and reporting of results. *Ann Clin Biochem* 2003;40:149-55.
 43. Marshall WJ, Challand GS. Provision of interpretative comments on biochemical report forms. *Ann Clin Biochem* 2000;37:758-63.
 44. Gruppo PHASE-Lab. Responsabilità ed etica professionale nella medicina di laboratorio. Milano: Lauri Edizioni, 2006.
 45. ISO 15189:2003, Medical laboratories –Particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2003.
 46. ISO 15189: 2007 Medical laboratories-particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2007.
 47. UKAS Policy on Participation in Proficiency Testing. www.ukas.com/download/CPA/Standards%20for%20the%20Medical%20Laboratory.pdf. (ultimo accesso: novembre 2019)
 48. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, et al. Interpretative comments and reference ranges in EQA programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness. *Clin Chim Acta* 2003;333:209-19.
 49. Royal College of Pathologists. Code of practice for clinical biochemists/chemical pathologists and clinical biochemistry services. G0 27. 2011. https://www.rcpath.org/uploads/assets/7075e884-f548-44cc-b319bc4b323b5c9/g027_clinbiocodeofpractice_mar11.pdf. (ultimo accesso: novembre 2019).
 50. Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, et al. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. *Ann Clin Biochem* 2002;39:250-60.
 51. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, et al. Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. *Clin Chem* 2004;50:632-7.
 52. Smith BR, Aguero-Rosenfeld M, Anastasi J, et al.; Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Educating medical students in laboratory medicine: a

- proposed curriculum. *Am J Clin Pathol* 2010;133:533-42.
53. Vasikaran S, Sikaris K, Kilpatrick E, et al.; IFCC WG Harmonization of Quality Assessment of Interpretative Comments. Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1901-11.
 54. Plebani M. Interpretative commenting: a tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta* 2009;404:46-51.
 55. Price C, Chrisenson R. La medicina di laboratorio basata sulle prove di efficacia: dai principi agli outcome. Milano: Biomedica Source Books, 2005.
 56. Fogazzi GB. The Urinary Sediment an Integrated View. Third Edition. Milano: Elsevier; 2013. p. 177-220.
 57. Libeer JC. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta* 2001;309:173-7.
 58. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, et al. External Quality Assessment: an effective tool for Clinical Governance in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:740-9.
 59. Ceriotti F, Secchiero S, Plebani M, et al. Linee guida per la gestione dei Programmi di Valutazione Esterna di Qualità. *Biochim Clin* 2011;35:107-26.
 60. Kouri TT, Gant VA, Fogazzi GB, et al. Towards European urinalysis guidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta* 2000;297(Suppl 231):305-11.
 61. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Urinalysis; approved guidelines, 3rd Edition. CLSI document GP16-A3. CLSI Wayne, PA, 2009.
 62. Kouri T, Laippala P, Kutter D, et al. Quality specifications for ordinal scale measurements with multiproperty (multiple) urine test strips. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:523-6.
 63. Secchiero S, Epifani MG, Plebani M. Verso l'armonizzazione dell'analisi delle urine con striscia reattiva: il ruolo di un programma di VEQ. *Biochim Clin* 2017;41:248-57.
 64. Schürer-Maly C, Wood WG, Falbo R, et al. An educational web-based external quality assessment outcome and evaluation: first experiences with urinary sediment and hemostaseology. *Clin Lab* 2013;59:1061-9.
 65. Wood WG, Schwarz P, Illigen D, et al. Experience with an alternative form of samples for external quality assessment of urinary sediment (visual sample EQA). *Clin Lab* 2013;59:875-83.
 66. Takubo T, Tatsumi N. Quality control in urinalysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 3):136-48.
 67. Manoni F, Gessoni G, Alessio MG, et al. Gender's equality in evaluation of urine particles: results of a multicenter study of the Italian Urinalysis Group. *Clin Chim Acta* 2014;427:1-5.
 68. Secchiero S, Fogazzi GB, Manoni F, et al. The Italian External Quality Assessment (EQA) program on urinary sediment: results of the period 2012-2015. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(Suppl 2):s1495-502.
 69. Kilpatrick ES, Freedman DB; National Clinical Biochemistry Audit Group. A national survey of interpretative reporting in the UK. *Ann Clin Biochem* 2011;48:317-20.