

## RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

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

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

Fabio MANONI <sup>1</sup> \*, Gianluca GESSONI <sup>2</sup>, Giovanni B. FOGAZZI <sup>3</sup>, Maria G. ALESSIO <sup>4</sup>,  
Rudi RAVASIO <sup>4</sup>, Alberta CALEFFI <sup>5</sup>, Giovanni GAMBARO <sup>6</sup>, Sandra SECCHIERO <sup>7</sup>, Barbara PIERETTI <sup>8</sup>,  
Cosimo OTTOMANO <sup>9</sup>, Anna LIVERANI <sup>1</sup>, Cettina DRAGO <sup>10</sup>, Fiamma BALBONI <sup>11</sup>, Maria G. EPIFANI <sup>7</sup>,  
Graziella SACCANI <sup>12</sup>, Giovanni DI RIENZO <sup>13</sup>, Sara VALVERDE <sup>2</sup>, Giuliano BRUNORI <sup>14</sup>,  
Loreto GESUALDO <sup>15</sup> a nome del Gruppo Interdisciplinare Analisi delle Urine (GIAU) ‡

<sup>1</sup>Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura, Ospedali Riuniti Padova Sud “Madre Teresa di Calcutta”, Monselice, Padova, Italia; <sup>2</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Madonna della Navicella, Chioggia, Venezia, Italia; <sup>3</sup>Laboratorio Clinico e di Ricerca sul Sedimento Urinario, U.O. Di Nefrologia e Dialisi, Fondazione IRCCS Ca’ Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia; <sup>4</sup>Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS, Bergamo, Italia; <sup>5</sup>U.O Diagnostica Ematochimica, Dipartimento Diagnostico, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma, Italia; <sup>6</sup>Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; <sup>7</sup>Centro di Ricerca Biomedica, UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università, Padova, Italia; <sup>8</sup>UOC Laboratorio Analisi, Ospedale S. Croce, Fano, Pesaro-Urbino, Italia; <sup>9</sup>Centro Analisi Monza, Monza, Italia; <sup>10</sup>Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche, Centro Cuore Morgagni in Pedara, Pedara, Catania, Italia; <sup>11</sup>Laboratorio Analisi IFCA, Firenze, Italia; <sup>12</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Orlandi, Bussolengo, Verona; <sup>13</sup>UOC Patologia Clinica, Ospedale Altamura, ASL Bari, Bari, Italia; <sup>14</sup>UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento, Italia; <sup>15</sup>Università degli Studi di Bari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale “Policlinico” di Bari, Bari, Italia

‡I membri sono elencati al fondo del manoscritto

\*Autore di contatto: Fabio Manoni, Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura, Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Monselice, Padova, Italia. E-mail: [fabio.manoni@aulss6.veneto.it](mailto:fabio.manoni@aulss6.veneto.it)

### RIASSUNTO

Il Gruppo Interdisciplinare di Analisi delle Urine (GIAU) mira a fornire alcune raccomandazioni per migliorare e standardizzare la fase postanalitica dell’esame fisico, chimico e morfologico delle urine (ECMU). Gli obiettivi comuni sono enfatizzare il valore

aggiunto all'ECMU, selezionando i parametri clinicamente significativi con chiara indicazione dei metodi analitici, delle unità di misura, dei valori di riferimento, così come migliorare l'interpretazione dell'analisi delle urine eseguita mediante dip stick con particolare riguardo alla riconsiderazione della significatività diagnostica dei parametri valutati insieme a una crescente consapevolezza dei limiti di sensibilità e specificità di questo metodo analitico, con la capacità di proporre e condurre indagini di approfondimento con metodi analitici più sensibili e specifici. Fondamentale è poi cercare di aumentare la consapevolezza dell'importanza delle abilità professionali nel campo della morfologia urinaria e delle loro relazioni con i clinici, attraverso l'introduzione, nella relazione, di commenti descrittivi e interpretativi a seconda del tipo di richiesta, della complessità del laboratorio, della competenza del patologo. L'intento finale è quello di implementare una politica di valutazione della qualità analitica utilizzando, oltre ai tradizionali controlli interni ed esterni, un programma per la valutazione della competenza morfologica. La speranza è di rivalutare l'enorme potenziale diagnostico dell'ECMU, implementando un'analisi delle urine sui bisogni diagnostici personalizzati che ogni paziente porta con sé.

(Per citare questo articolo: Manoni F, Gessoni G, Fogazzi G, Alessio MG, Ravasio R, Caleffi A, et al. Esame fisico, chimico e morfologico delle urine: raccomandazioni per la fase postanalitica del Gruppo Interdisciplinare Laboratorio E Clinica Apparato Urinario (GIAU). Riv Ital Med Lab 2019;15:46-59. DOI: 10.23736/S1825-859X.19.00008-2)

**Parole chiave:** Fase postanalitica; Raccomandazioni; Analisi della urine.

## ABSTRACT

The Interdisciplinary Urinalysis Group (GIAU) aims to provide some recommendations to improve and standardize the postanalytical approach to physical, chemical and morphological urine examination (ECMU). The common goals are to emphasize the value added to ECMU, by selection of clinically significant parameters, indication of analytical methods, of units of measurement, of reference values, as well as to improve the interpretation of dip stick urinalysis with particular regard to the reconsideration of the diagnostic significance of the evaluated parameters together with an increasing awareness of the limits of sensitivity and specificity of this analytical method. Accompanied by the skills to propose and carry out in-depth investigations with analytical methods that are more sensitive and specific. Besides it is fundamental to increase the awareness of the importance of professional skills in the field of urinary morphology and their relationships with the clinicians, through the introduction, in the report, of descriptive and interpretative comments depending on the type of request, the complexity of the laboratory, the competence of the pathologist. The final aim is to implement a policy of evaluation of the analytical quality by using, in addition to traditional internal and external controls, a program for the evaluation of morphological competence. The hope is to revalue the enormous potential diagnostic of 'ECMU, implementing a urinalysis on personalized diagnostic needs that each patient brings with it.

**Key words:** Health planning guidelines; Urinalysis; Diagnostic techniques, urological.

## 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,<sup>1</sup> accanto al cervello del clinico, Burlina<sup>2</sup> 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-postanalitica sintetizzando una risposta sotto forma di referto. Il referto deve quindi la propria rilevanza al fatto che un risultato analitico viene trasformato in informazione utile al clinico. Alla base di questo processo di cambiamento vanno riconosciute l'attitudine, l'abilità e l'esperienza del medi-

co che inquadra il referto clinicamente e le 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

Il Gruppo Interdisciplinare laboratorio e clinica dell'Apparato Urinario (GIAU) nel corso degli anni ha scritto e pubblicato le linee guida per la fase preanalitica dell'esame chimico-fisico e morfologico delle urine (ECMU),<sup>5</sup> e per la fase analitica dell'ECMU.<sup>6</sup> 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 tra-

smettere loro uno strumento utile alla corretta comprensione e interpretazione in chiave clinica dei contenuti del referto dell'ECMU.<sup>7</sup>

### 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».<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup>

### 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 sistematica 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.<sup>10</sup> La ricerca ha condotto all'identificazione di alcune linee guida<sup>5, 6, 11-14</sup> 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.<sup>8-10</sup> 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.<sup>15</sup> 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 l'ECMU. In assenza di una adeguata rilevante bibliografia sull'argomento si è ritenuto di adottare un metodo 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.<sup>16-20</sup> In particolare per la stesura delle raccomandazioni sui commenti all'ECMU abbiamo attuato un metodo Delphi in due fasi. La prima fase ha comportato la somministrazione di un questionario a 370 Specialisti in Medicina di Laboratorio iscritti alla SIBIOC e alla SIP-MeL, la successiva elaborazione e presentazione/diffusione dei risultati ottenuti. Contemporaneamente dal GIAU sono stati acquisiti i commenti utilizzati dai Laboratoriisti che hanno ritenuto di condividerli. La seconda fase ha comportato la somministrazione dello stesso questionario già elaborato a un panel multidisciplinare e multiprofessionale di esperti assieme ai commenti raccolti nel round precedente, adeguatamente omogeneizzati e categorizzati. In questa seconda fase ciascun esperto componente il panel, in forma anonima, esprimeva la propria opinione. I risultati sono stati riassunti ed elaborati e inviati nuovamente al panel sino a quando non è stato raggiunto un grado di concordanza superiore al 90% degli esperti.<sup>21, 22</sup>

### 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 valutazione, colloca il laboratorio di fronte un ampio

ventaglio di quesiti clinici che a cui deve essere data tempestivamente una risposta sia in termini di diagnosi precoce che di accurata definizione del processo patologico in atto.<sup>23, 24</sup>

## 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 tale solamente quando cambia lo stato del ricevente e ne modifica il livello di conoscenza.

Questo aspetto, che è comune a moltissimi test, 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 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 dell'unità di misura e della scala dei risultati.

Infine il sistema di riferimento. Una misura diviene informazione se comparata con limiti che definiscono classificazioni di pazienti o livelli decisionali. Interpretare gli esami di laboratorio significa confrontare i risultati dei test con "riferimenti" che permettano un giudizio e di conseguenza un'azione. Solberg scriveva che lo scopo di valori di riferimento è di fornire la base per interpretare i risultati di laboratorio nelle valutazioni cliniche.<sup>1</sup> Gli intervalli di riferimento sono sicuramente il sistema più utilizzato per poter costruire livelli decisionali. Tuttavia la loro produzione, pur ben definita da numerosi standard, è scarsamente applicata, inoltre, in alcune situazioni altri metodi possono fornire livelli decisionali più robusti.

Il referto o risposta nell'esame delle urine si espleta solitamente in un profilo formulato su tre tipologie di esami: fisico, chimico e morfologico. L'impostazione del profilo di risposta deriva da una tradizione in atto da oltre quarant'anni, da quando cioè le strisce reattive hanno modificato l'esame chimico-fisico e improntato il modo di esporre i risultati. La risposta nel 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.<sup>6</sup> 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.

## Il layout

Considerando che alcuni aspetti sono comuni a qualunque referto, 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;
- materiale esaminato (solitamente con una lettera 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 da 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 per l'identificazione. L'identificazione del soggetto 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 pos-

sibile 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. Pertanto considerata il naturale decadimento alla 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 al punto prelievo non debba intercorrere un lasso di tempo superiore alle due ore. Il rispetto di questi tempi è necessario al fine per consentire il processo del campione nei tempi raccomandati nella linea guida della fase preanalitica (4 ore a temperatura ambiente/ 6 ore refrigerata a + 4-8 °C).<sup>5</sup> È vivamente sconsigliata la raccolta serale del campione e la conservazione in frigo 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 del 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 esplicitare con una lettera convenzionale U= urine, incorpori anche la tipologia del campione prima urina mattino (PUM), per differenziarlo da altre modalità di raccolta per altri esami come ad esempio seconda urina mattino (SUM) per la citologia, urina estemporanea (UES) per esami in urgenza.

**Raccomandazione:** *il referto deve riportare il nome e la connotazione del materiale che è stato esaminato espresso in una leggenda.*

### Denominazione dell'esame

La denominazione 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, analisi fisiche, analisi 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 di Esame Chimico Morfologico Urine.*

### Parametri costituenti il profilo che da luogo all'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 dei parametri: 1) irrinunciabili analiticamente o di indubbia utilità clinica; 2) di quelli utili e di verifica analitica per il Laboratorio; 3) dei parametri utili solo in particolari condizioni cliniche; 4) di quelli da evitare nel referto perché ritenuti inutili e/o obsoleti.<sup>6</sup> I parametri costituenti il profilo che formula l'ECMU sono:

- concentrazione urinaria (densità relativa o osmolalità o conduttività) emoglobina, albumina (proteine fino ai 2 anni), 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.<sup>6</sup> Essi sono: densità relativa (conduttività e/o osmolalità), creatinina, albumina, emoglobina, esterasi leucocitaria, esame 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 schiuma, o valutazioni sull'aspetto.<sup>6</sup> 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, normali, sfumature di

TABELLA I.—*Principali alterazioni del colore delle urine e loro possibili cause.*

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

giallo (citrino, paglierino, oro, arancio, ecc.); mentre deve essere riportato il rilievo di un colore patologico assieme alla interpretazione della sua etiologia (Tabella I).

**Raccomandazione:** *il referto deve riportare chiaramente espressi i parametri utili scelti sui quali è stata effettuata l'analisi, evitando risposte per parametri inutili e obsoleti.*

### Indicare il metodo utilizzato per ogni parametro analizzato

La scelta della metodica deve garantire adeguata sensibilità e specificità, 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 sono diversi secondo l'attività e/o il livello analitico di ciascun laboratorio. Indicare quindi se il laboratorio utilizza solo e sempre la chimica secca su dipstick o se alcuni test come l'albumina, vengono saggiati in chimica liquida o immunoturbidimetria, così come se la creatinuria viene eseguita con metodo enzimatico o cinetico colorimetrico (Jaffè) o su 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 in 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 (S.I.). L'adozione delle unità di misura del SI o di unità con tracciabilità verso il SI, risulta pertanto ineludibile. Per tutti i parametri espressi in termini quantitativi fare riferimento alle unità di misura del SI indicate nelle rispettive metodiche (esempio: albumina= g/L). In relazione alla parte corpuscolata riferire il numero medio per microlitro o per campo microscopico degli elementi all'unità di misura del volume dei liquidi (esempio: eritrociti = n/μL o n/HPF).<sup>25, 26</sup>

**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 che influenza l'accuratezza e ovviamente 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 criteri di accettabilità.<sup>27</sup>

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, tra-

mite un commento nella risposta. Tale commento, come descritto in seguito in modo più dettagliato, depone 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 tra la raccolta e la consegna, modalità di trasporto e conservazione dei campioni, ecc.) e/o aspetti rilevati nella fase analitica (contaminanti di provenienza da altri apparati, dall'ambiente esterno durante la raccolta e/o conservazione). L'informazione del paziente resta il comune denominatore per la riduzione delle non conformità.<sup>5</sup> In merito all'idoneità del campione urinario 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.<sup>5, 6, 11, 12, 27</sup>

**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.<sup>28</sup> I risultati vanno inseriti in colonna accanto alla descrizione del test, 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 indicare 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.<sup>6, 11</sup> I parametri chimici: albumina, creatinina, esterasi leucocitaria, pseudo-perossidasi (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.<sup>11-14, 29, 30</sup>

**Raccomandazione:** *il referto deve riportare solo i risultati dei rispettivi 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 i 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, etc. non devono mai essere utilizzate per la soggettività che tali parole 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 Specimens.<sup>12</sup>

Interpretare gli esami di laboratorio significa confrontare i risultati dei test 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:<sup>31</sup>

- 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: esprime se la differenza tra un risultato e il precedente è significativa o se rientra nell'ambito della variabilità prevedibile di quel costituente;
- livelli decisionali: molto diffusi e, molto spesso, non chiaramente differenziati 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, un termine di distribuzione statistica.

I valori di riferimento collettivi sono gli strumenti più facilmente standardizzabili e, almeno teoricamente, più facilmente ottenibili. Lo standard C28-A3 del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) costituisce la più autorevole linea guida per la costruzione degli intervalli di riferimento.<sup>32-40</sup>

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 da 2,5° a 97,5° percentile.<sup>40</sup> Tra gli indicatori di lesione individuamo albuminuria, ematuria, leucocituria, esterasi; tra gli indicatori di funzione la concentrazione urinaria e 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; mentre 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. Lo stesso standard C28-A3<sup>40</sup> a tale proposito prevede una procedura per non dover ricalcolare gli intervalli di riferimento a ogni cambio di metodo, oppure per verificare se gli intervalli di riferimento proposti da altri laboratori o dai produttori sono accettabili, mediante una procedura chiamata *trasferibilità*. La possibilità di trasferire gli intervalli di riferimento va verificata mediante l'esecuzione di 20 test su un campione di riferimento; se tutti i risultati ottenuti stanno all'interno dell'intervallo di riferimento proposto o solo un risultato è al di fuori, l'intervallo è trasferibile. Se più di un risultato è al di fuori dell'intervallo, si possono eseguire altri 20 campioni; se questi 20 campioni sono tutti all'interno dell'intervallo di riferimento al meno di uno, l'intervallo è trasferibile; se ancora una volta più di un risultato è al di fuori dell'intervallo di riferimento l'intervallo proposto dovrà essere rigettato.<sup>33</sup>

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.<sup>41</sup>

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. Per le strisce reattive che misurano in modo discontinuo gli analiti (scala ordinale), si devono utilizzare due limiti: uno di sensibilità analitica (LD), uno di conferma (LC) che racchiudano una zona grigia di incertezza. La valutazione dei test su striscia reattiva verrebbe effettuata separatamente a LC e a LD:

- a LC è raccomandato che i falsi negativi siano inferiori al 10%;

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

L'ECLM in questo caso propone l'individuazione di LC dovrebbe essere (decisione arbitraria basata sull'esperienza) 5 volte LD. LC e LD sono però anche legati alla decisione clinica: per esempio, 100-200 leucociti per uL sono indicativi di infezione urinaria, mentre meno di 10-20 la escludono.<sup>11</sup>

**Raccomandazione:** *il referto deve riportare sempre per ogni parametro i valori di riferimento e 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 indotte da metodi su 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". Tanto per evitare allarmismi inutili e approfondimenti diagnostici inappropriati.

**Raccomandazione:** *il referto deve offrire evidenza della risoluzione delle discordanze relative a 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 comunicative.<sup>35</sup> 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 individuati. A tale scopo i livelli analitici e di competenza sono già disponibili in tabelle inserite nella linea guida 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, se quello commentato o quello in risposta alla specifica richiesta.<sup>6, 11</sup>

**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.<sup>3, 4</sup> 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 performance 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.<sup>32-37</sup>

È evidente pertanto che data l'importanza clinica del referto, questo deve essere affidato a personale qualificato. Secondo Marshall e Challand,<sup>33</sup> in sintonia con CPA17:<sup>37</sup> 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.<sup>27, 38-45</sup>

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.<sup>46-49</sup> Il referto interpretativo e la consulenza, cioè il lavoro 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 evidence-based 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.<sup>50-52</sup>

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 di

diagnostica che di follow-up, attraverso criteri razionali e basati sulla medicina delle evidenze.

È quindi di estrema importanza che il commento inserito nel referto rivesta specifiche caratteristiche: 1) deve essere corretto nella forma e nei contenuti tecnici; 2) deve fornire informazioni chiare, non ambigue e facilmente interpretabili; 3) deve essere sintetico e dare informazioni che siano effettivamente utili sul piano clinico.

Documenti specifici sui commenti al referto sono stati approntati dalle società scientifiche, da organismi internazionali e dalle norme ISO.<sup>32-34, 36-40, 53-55</sup> L'esame delle urine 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 in modo diverso da sistemi analitici differenti (ad esempio, chimico fisico al dipstick e sedimento automatizzato o lettura microscopica), sia quando il riscontro di elementi significativi sul piano diagnostico offrono indicazioni utili al riconoscimento di una patologia in atto. Premesso che i livelli analitici più alti incorporano i commenti adottati dai livelli analitici più bassi, identifichiamo diverse tipologie di commenti possiamo ritenere che possano essere utilizzate tre categorie di commenti.

La prima categoria (Tabella II) comprende i 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 III) possono essere definiti 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.

**Raccomandazione:** *I commenti descrittivi e interpretativi devono essere utilizzati da tutti i laboratori che eseguono ECMU.*

La terza categoria di commenti può essere definita diagnostica e i commenti sono riportati nella Tabella IV. 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.<sup>56</sup>

## 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.

TABELLA II.—*Commenti applicabili 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 ripetere la raccolta del campione
- campione insufficiente, si prega ripetere la raccolta
- esame non eseguito per mancato rispetto delle norme igieniche e di sicurezza
- contenitore contaminato, si prega 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.

**Idoneità del campione/contaminazione microscopica:**

- probabile contaminazione in fase di raccolta, si prega raccogliere un nuovo campione secondo le modalità 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

**Concentrazione del campione:**

- campione non idoneo per eccessiva diluizione del campione; si prega ripetere la raccolta;
- campione poco concentrato possibile lisi degli elementi cellulari;
- cellule-/muco: La presenza di cellule epiteliali squamose in numero elevato (es>1 per campo microscopico a 400x) e di abbondante muco è indicativa di una raccolta non corretta; si prega ripetere attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio.

**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. Si prega ripetere attenendosi scrupolosamente alle modalità di raccolta raccomandate dal laboratorio.

rio.<sup>57-59</sup> I Programmi di VEQ nel campo dell'urinalysis sono stati finora poco diffusi in Europa nonostante siano contemplati sia nelle Linee Guida Europee sia in quelle del CLSI.<sup>60, 61</sup> Gli schemi di VEQ per l'Esame Chimico Fisico delle urine su "dipstick" sono poco diffusi poiché, poco applicabili per le determinazioni di tipo semi-quantitative.

TABELLA III.—*Commenti applicabili 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 al dipstick 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 a uso obbligatorio.

**Emazie/emoglobina:**

- assenza di emazie integre all'osservazione microscopica in campione non diluito. Se non sussistono cause di emoglobinuria, probabile falso positivo del dipstick.
- 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 del dipstick per interferenza da perossidasi batteriche o interferenti.
- presenza di microematuria (±emazie dismorfiche e/o acantociti): Si consiglia studio morfologico delle emazie sul campione delle seconde urine del mattino (SUM).

**Leucociti e/o 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 ripetere raccolta per ripetere l'esame.

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 catetere 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 IVU, 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 ripetizione dell'esame.

titativo o su scala ordinale utilizzate per l'esame delle urine.<sup>62</sup> I risultati dei test clinici 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

TABELLA IV.—*Commenti applicabili 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 (≥50/HPF) e cilindri eritrocitari/emoglobinici con/senza: leucociti, cellule epiteliali renali tubulari, cilindri granulosi, leucocitari e/o epiteliali e/o cerei. (Proteinuria: da >150 mg/24 ore a ≥3.5 g/24 ore; creatinina plasmatica: da normale a elevata): Glomerulonefrite proliferativa in fase attiva possibile/probabile
- lipidi in quantità da moderata a severa e eritrociti dismorfici in basso numero (≤10/HPF) o assenti con/senza: cellule epiteliali renali tubulari, cilindri granulosi, epiteliali (proteinuria: ≥3.5 g/24 ore; creatinina plasmatica: da normale a elevata): glomerulonefrite non proliferativa con sindrome nefrosica possibile/probabile
- eritrociti dismorfici in numero elevato (≥50/HPF), 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): glomerulonefrite proliferativa in fase attiva con sindrome nefrosica possibile/probabile
- cellule epiteliali renali tubulari in numero variabile, cilindri epiteliali, cilindri granulosi (proteinuria: assente o lieve; creatinina plasmatica: rapidamente aumentata - da ore a pochi giorni): Insufficienza renale acuta (IRA) con necrosi tubulare acuta possibile/probabile. Gli stessi elementi sopra elencati con/senza: cristalli (IRA da precipitazione intrarenale di cristalli); cilindri mioglobinici (IRA associata a rhabdmiolisi); 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): nefropatia possibili/probabile da riattivazione del poliomavirus BK (in paziente immunosoppresso, nella maggior parte dei casi portatore di trapianto di rene)
- leucociti in numero variabile e batteri in quantità elevata con/senza: eritrociti isomorfi, cellule transizionali superficiali, (proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma): Infezione urinaria possibile/probabile
- 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): infezione urinaria con coinvolgimento del parenchima renale possibile/probabile.
- 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): contaminazione urinaria da parte di secrezioni genitali possibile/probabile
- cellule transizionali profonde e/o superficiali in numero da moderato elevato, leucociti, eritrociti isomorfi, (proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma o elevata): patologia urologica possibile/probabile
- cellule transizionali superficiali e/o profonde con atipie morfologiche anche in ammassi, leucociti, eritrociti isomorfi, (proteinuria: assente; creatinina plasmatica: nella norma o elevata): patologia urologica di natura neoplastica possibile/probabile.

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

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.<sup>63</sup> Inoltre permette di evidenziare i limiti analitici propri di ciascun tipo di “dipstick” rafforzando la consapevolezza che l'analisi su “dipstick” deve essere integrata con l'analisi microscopica del sedimento urinario e refertata 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 rank e il giudizio su ogni singola risposta richiede la consulenza di un professionista esperto nella disciplina.<sup>63-65</sup> 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,<sup>66</sup> dati questi ultimi confermati anche da un lavoro del GIAU.<sup>67</sup> Questa VEQ è utile per evidenziare eventuali necessità di formazione/aggiornamento e rappresenta uno stimolo ad approfondire le conoscenze su una determinata patologia.<sup>63, 68, 69</sup> 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 tale da 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.

## Bibliografia

- Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981;245:1762-3.
- Burlina AB. Medicina di laboratorio – Fondamenti di diagnostica. Torino: CG Edizioni Medico Scientifiche; 1992.
- Cappelletti P. Il “referto” in Medicina di Laboratorio. *Riv Med Lab – JLM* 2004;5:197-208.
- Plebani M. Il referto in medicina di Laboratorio. *RiMeL/IJLaM* 2005;1(suppl):57-9.
- Manoni F, Caleffi A, Gessoni G, Alessio MG, Lippi G, Valverde S, *et al.* L'esame delle urine chimico morfologico e colturale: proposta di linee guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica. *Riv Ital Med Lab* 2011;7:25-35.
- Manoni F, Gessoni G, Fogazzi GB, Alessio MG, Caleffi A, Gambaro G, *et al.* Esame Fisico, Chimico e Morfologico delle Urine: Proposta di Linee Guida per la Fase Analitica del Gruppo Intersocietario Analisi delle Urine (GIAU). *Riv Ital Med Lab* 2016;12:134-64.
- Cappelletti P. Linee guida per il referto ematologico. *Riv Med Lab – JLM* 2002;3(suppl):87-93.
- Grilli R, Penna A, Zola P, Liberati A. Physicians' view of practice guidelines. A survey of Italian physicians. *Soc Sci Med* 1996;43:1283-7.
- 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.
- Grilli R. AGREE uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida. *Dossier 60 Bologna. Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna*; 2002.
- European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2000;231:1-86.
- CLSI. Urinalysis; Approved Guideline - Third edition. CLSI document GP16-A3. Wayne, PA, USA, 2009.
- 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.
- 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.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al.*; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-5.
- Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale (2012) Manuale di Formazione per il Governo Clinico: Appropriatezza; [Internet]. Disponibile alla pagina: [http://www.opicomo.it/documenti/Programma\\_del\\_corso\\_Appropriatezza.pdf](http://www.opicomo.it/documenti/Programma_del_corso_Appropriatezza.pdf) [citato 8 aprile 2019].
- Hsu C, Sandford B. The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Pract Assess, Res Eval* 2010;2010:12.
- Tomasik T. Reliability and validity of the Delphi method in guideline development for family physicians. *Qual Prim Care* 2010;18:317-26.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008-15.
- Boukedi R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One* 2011;6:e20476.
- MacLure K, Paudyal V, Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic? *Int J Clin Pharm* 2016;38:685-94.
- West LM, Diack L, Cordina M, Stewart D. 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.
- Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, *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.
- 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. Japanese.
- DPR 12/08/1982 n° 802 (G.U. n° 302 del 03/11/1982).
- Burnet D, Plebani M. (2003) Guida pratica all'accreditamento dei laboratori Clinici. Milano: Biomedica Source Books; 2003.
- Morandini M. Criteri di qualità per l'accettabilità dei campioni. *RI-MeL/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, Kouri T. 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, Moody D, Price A. 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, Bonvicini P, Plebani 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;25:639–644.
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. NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline - Second Edition. NCCLS document C28-A2. Wayne, PA, USA, 2000.
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. UNI Milano.
46. ISO 15189: 2007 Medical laboratories—particular requirements for quality and competence. ISO (the International Organization for Standardization), Geneva, CH.
47. UKAS Policy on Participation in Proficiency Testing. [Internet].

- Disponibile alla pagina: <https://www.ukas.com/download/CPA/Standards%20for%20the%20Medical%20Laboratory.pdf> [citato 8 aprile 2019].
48. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Zaninotto M, Plebani M. 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. The duties of a doctor registered to practice chemical pathology. In: *Royal College of Pathologists Guidelines on Good Medical Practice in Pathology*. London: Royal College of Pathologists; 2001. P.3-8.
  50. Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, Scott S, Sikaris KA. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. *Ann Clin Biochem* 2002;39:250–60.
  51. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby 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, Baron B, Berg A, Bock JL, *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, French J, Badrick T, Osypiw J, *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, Zaninotto M, Plebani M. 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, Hofmann W, Hallander HO, Guder WG. Towards European urinalysis guidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta* 2000;297(Suppl 231):305–11.
  61. CLSI. (Clinical and laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document GP16-A3 – Urinalysis; Approved Guideline. Third Edition; 2009.
  62. Kouri T, Laippala P, Kutter D, Gant V, Hallander H, Guder WG. 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, Brambilla P, Heller C, Schwarz P, *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, Fried R. 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, Caleffi A, Saccani G, Epifa-

ni 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, Epifani M, Garigali G, Plebani M. The Italian External Quality Assessment (EQA) program on uri-

nary 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.

*Conflitti di interesse.*—Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

*Studi condotti su esseri umani e animali.*—L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

*Consenso informato.*—Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

*Nome del gruppo.*—Il Gruppo Intersocietario (SIPMeL, SIBioC, SIN) Analisi delle Urine è formato da: Maria G. Alessio (Bergamo), Roberta Anderlini (Baggiovara MO), Fiamma Balboni (Firenze), Maria A. Burgio (Canicatti, 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 Sacconi (Bussolengo VR – Segretaria GIAU), Michele Schinella (Rovereto TN), Sandra Secchiero (Padova), Francesca Sirianni (Monfalcone GO), Sara Valverde (Chioggia VE), Daniela Vannoni (Siena).

Publicato online: 4 aprile 2019. - Accettato: 9 novembre 2018. - Ricevuto: 26 agosto 2018.