

Approccio alle biopsie epatiche nel cane e nel gatto

Di Virgilio F.¹, Ciccarelli S.², Deneuche A.¹

¹ Servizio di Chirurgia - Centre Hospitalier VET24 - 994 Avenue de la République - 59700 Marcq en Baroeul

² Servizio di Oncologia - Istituto Veterinario Novara - Strada Provinciale, 9, 28060 Granozzo con Monticello NO

SUMMARY

Approach to liver biopsy in the dog and in the cat

In veterinary medicine, as in human, practice biopsy is a well-established procedure that allows the clinician to reach a diagnostic result useful to undertake a medical and / or surgical. This work has the aim to address the various methods by comparing them with the recent literature to better identify the method more useful and less risky to be taken on patients. We will be analyzed percutaneous methods such as fine needle aspiration or needle technique carving, up to laparotomy and laparoscopic techniques.

KEY WORDS

Liver, biopsy, fine-needle, tru-cut, laparoscopy

INTRODUZIONE

L'esame istopatologico del tessuto epatico è imperativo per la diagnosi, il trattamento, e la prognosi delle malattie epatiche del cane. Per questo motivo, una acquisizione sicura ed accurata di biopsie epatiche è di primaria importanza. La valutazione istopatologica dei campioni biopsici epatici fornisce informazioni relative alla potenziale causa, cronicità e reversibilità di una patologia. ^(6,24,27,31)

Queste informazioni sono usate per predire la prognosi, così come per elaborare un piano terapeutico per il paziente. Sfortunatamente la biopsia epatica è una procedura invasiva che comporta dei rischi. ^(2,12,13,20)

Quando si prende in considerazione una biopsia epatica, il clinico deve mettere sul piatto della bilancia i rischi e i benefici per il paziente. Utilizzando il metodo meno invasivo di biopsia epatica che fornisce una accurata diagnosi, si riducono i rischi.

ASPIRAZIONE CON AGO SOTTILE

L'agoaspirato del fegato canino è una procedura di campionamento in cui un ago di piccolo calibro (22G - 25G) è fatto passare per via percutanea nel parenchima epatico per la raccolta di cellule. Gli aghi aspirati sono spesso guidati da immagini ecografiche, ma sono state descritte anche le tecniche di aspirazione in cieco e in laparoscopia. ^(12,30,34) Frequentemente, la guida ecografica viene utilizzata per raccogliere campioni citologici da lesioni focali ecograficamente identificate. ^(7,30,34)

Il campionamento per via percutanea del fegato attraverso agoaspirato, è un metodo relativamente sicuro e minimamente invasivo per ottenere cellule epatiche per una valutazione citologica. ^(30,32,34,35) (Fig.7)

Un aspirato del fegato può essere eseguito rapidamente, con il minimo rischio per il paziente e in genere senza sedazione o anestesia. Tuttavia, aspirati con ago sottile raccolgono solo un piccolo numero di cellule e la precisione degli aspirati epa-

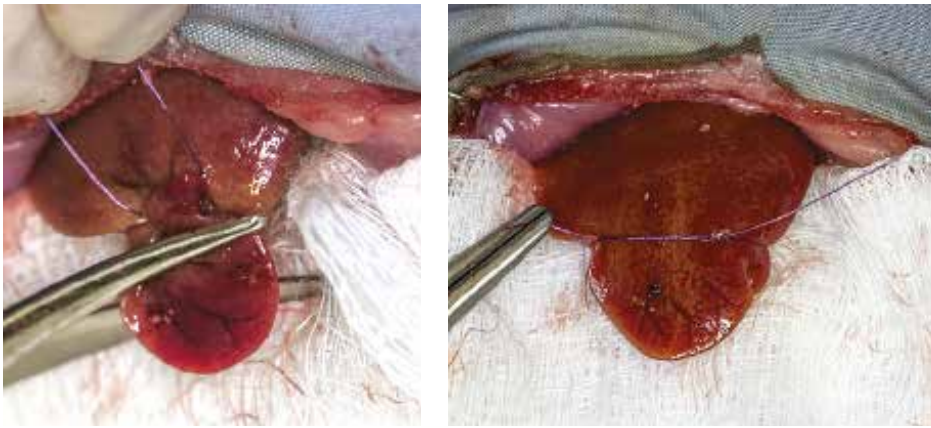
tici come test diagnostico è stata messa in discussione. Ad esempio, è stato riportato che aspirati citologici del fegato hanno fornito una diagnosi accurata in circa il 30% dei cani rispetto alla diagnosi istopatologica. ^(5,8,32) Mentre alcuni preparati citologici delle cellule sono utili nella classificazione delle neoplasie ^(14,21), frequentemente i campioni citologici aspirati non forniscono una sufficiente architettura cellulare per stabilire una precisa diagnosi. ⁽³²⁻³³⁾ Inoltre, la sensibilità degli aspirati citologici del fegato per la rilevazione di infiammazione epatica è variabile e dipende dal tipo di infiammazione presente. ^(25,33)

Sia nei cani che nei gatti, la citologia con ago aspirato sottile del fegato può essere sensibile per la diagnosi di lipidosi epatica, tuttavia manca specificità. ^(32,35) Più report sugli esseri umani e sui cani suggeriscono che l' aspirato citologico epatico è più utile nella diagnosi di malattia neoplastica, anche se la sensibilità di questo metodo non è stata ben definita. ^(7-8,25,34) Infine, la fibrosi epatica, una patologia clinicamente importante per determinare la gravità e la reversibilità della malattia epatica, non è sufficientemente riconosciuta sulla citologia epatica dei campioni ottenuti con ago aspirato. ⁽²⁵⁾ In generale, se l' aspirato citologico del fegato è generalmente non invasivo, ha seri limiti e la biopsia epatica è indicata nella maggior parte dei casi di malattia epatica persistente o grave.

LA TECNICA DEL TRU-CUT

Sono stati descritti metodi multipli di agobiopsia per l'esame istopatologico del fegato canino compresi quelli in cieco, a semicerchio, eco-guidati, ^(12,22,30) (Fig.8) assistiti in laparoscopia e chirurgici. ⁽²⁷⁾ La biopsia percutanea è il metodo meno invasivo delle biopsie epatiche canine. Questa comune tecnica viene eseguita utilizzando un ago di campionamento da 14 a 18 G. ^(6,9)

Nella procedura di biopsia in cieco il paziente è sedato o anestetizzato e posto in decubito dorsale o laterale destro e la



Figg.1,2.: tecnica della ghigliottina. Una legatura viene effettuata a livello apicale del lobo interessato e successivamente quest'ultima parte asportata tramite taglio con forbici Metzenbaum

parte preparata asepticamente.⁽⁹⁾ (Fig. 5) Un'incisione è fatta a metà strada tra la punta del processo xifoideo e il margine costale sinistro.⁽⁹⁾ L'ago viene inserito attraverso l'incisione e avanzato cranialmente da 20° a 30°.⁽¹⁰⁾ Dopo, la punta dell'ago tru-cut viene fatta passare attraverso la capsula del fegato, con uno scatto si preleverà parte del tessuto, definito "carota."⁽⁹⁾ (Figg. 4, 6) Quando il fegato manca di una lesione focale, un campione viene tipicamente ottenuto dal lobo laterale sinistro perché più grande e facilmente accessibile, nonché relativamente distante dalle vie biliari e dalle strutture vascolari.⁽²⁶⁾ La procedura bioptica può non essere adatta per piccoli pazienti o quelli con un fegato piccolo dove la lunghezza dell'ago supera la profondità del fegato. Oltre ad essere meno invasiva, la biopsia del fegato può essere eseguita rapidamente e ad un costo notevolmente inferiore rispetto ad altri metodi di biopsia. L'ago tru-cut ha il vantaggio di essere forte abbastanza per un campione di tessuto come quello di un fegato fibrotico che può essere difficile da ottenere con altri metodi come l'ago aspirato.⁽²⁶⁻²⁷⁾ Inoltre, dalle biopsie con ago tru-cut si ottengono campioni di tessuto profondi ben al di sotto della capsula del fegato, evitando gli artefatti istopatologici che i campioni periferici possono contenere.⁽²⁷⁾ Infine, a causa della natura minimamente invasiva della ago, la biopsia percutanea è associata alla minima morbosità del paziente.^(1,3,12,16) Purtroppo è stata messa in discussione la precisione della interpretazione istopatologica delle ago biopsie percutanee del fegato.⁽⁶⁾ I campioni bioptici ottenuti usando aghi di calibro 18G e 16G sono sempre piccoli e possono essere di qualità insufficiente per permettere una accurata diagnosi.^(6, 31,1)

Questo è illustrato in uno studio che trova il 48% di corrispondenza nelle diagnosi istopatologiche tra biopsie con ago di calibro 18G e pezzi di campioni chirurgici prelevati dallo stesso animale.⁽⁶⁾ Le ago biopsie in questo studio hanno mostrato significativamente una più grave infiammazione rispetto ai campioni chirurgici.⁽⁶⁾ Un altro difetto delle piccole biopsie è che sono inclini a frammentazioni che possono alterare la struttura istopatologica, e in uno studio il 68% dei campioni con calibro 18G sono stati frammentati in 3 o più pezzi.^(6,22) In medicina umana, il numero minimo di triadi portalì per un campione bioptico epatico, per essere considerato di qualità diagnostica, è 6-8G.⁽³⁾ Anche se nessun numero minimo di triadi raccomandate è stato determinato per i cani, i campioni bioptici in questa specie producono di routine <6 triadi portalì.⁽⁶⁾ Piccole biopsie possono causare risultati non accurati a causa della mancanza di architettura lobulare nel campione.⁽²²⁾ Le biopsie con ago di calibro 18G possono spesso contenere porzioni di circa 12 strutture lobulare epatiche.⁽²²⁾ Pattern zonale, malattia multifocale, e fibrosi a ponte sono molto più difficili da identificare senza una completa architettura lobulare intatta.⁽²²⁾ Purtroppo, gli studi precedenti^(1,6,31) affrontano le limitazioni delle biopsie impieganti aghi sottili (18 e 16 gauge) quando la raccomandazione corrente per la dimensione dell'ago in una biopsia, in un cane di medie dimensioni, è di 14 gauge.⁽²⁶⁾ Pertanto, resta da stabilire se i limiti di interpretazione istopatologica del fegato ottenuto utilizzando aghi di piccolo calibro possono essere superati utilizzando uno strumento più grande.

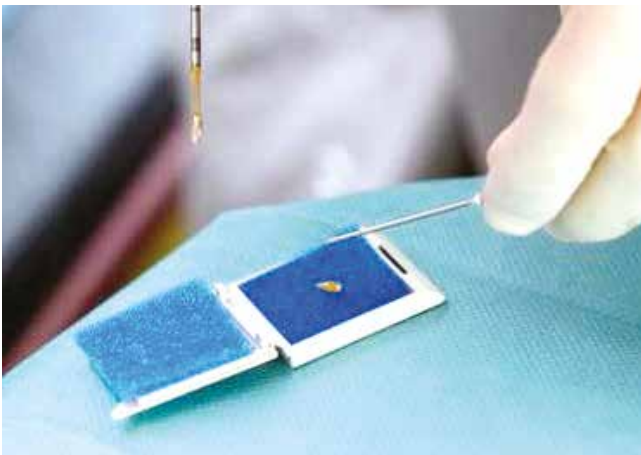
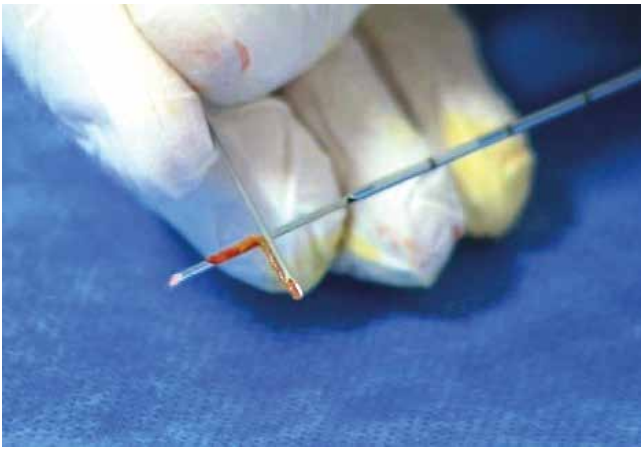


Fig.3.: prelievo epatico effettuato tramite tecnica laparoscopica durante una visita

L'APPROCCIO LAPAROSCOPICO

La biopsia laparoscopica del fegato è diventata una alternativa mini-invasiva sempre più utilizzata rispetto a quella chirurgica.^(12,15,16,23) Per questa procedura il paziente viene posto in anestesia generale e dopo la preparazione asettica dell'addome, un ago Veress viene introdotto nell'addome per l'insufflazione di gas.⁽²³⁾ È scelta anidride carbonica per la sua sicurezza nel prevenire emboli di aria ed eventuali scintille durante cauterizzazione.^(15,16) Dopo insufflazione, gli strumenti di lavoro possono essere introdotti nell'addome attraverso un'unità trocar-cannula.⁽¹⁶⁾ Le biopsie epatiche laparoscopiche possono essere raccolte sia dal bordo che dalla superficie centrale di un lobo del fegato e campioni multipli possono essere ottenuti da più lobi.^(4,29) (Fig. 3)

La biopsia epatica laparoscopica con pinza a tazza per biopsia fornisce regolarmente campioni di fegato con più di 6-8 triadi portalì.^(4,15,19,31) Uno studio negli esseri umani ha dimostrato che gran parte delle biopsie ottenute per via laparoscopica sono superiori alle biopsie in cieco per la diagnosi di cirro-



Figg. 4,6.: carote di tessuto prelevate da parenchima epatico attraverso la tecnica del tru-cut

si.⁽¹⁸⁾ Inoltre, la laparoscopia permette l'ispezione visiva della superficie del fegato⁽³¹⁾ e può identificare lesioni epatiche fino a 0,5 cm, che possono essere difficili da rilevare con altri metodi minimamente invasivi. Inoltre, se si nota un eccessivo sanguinamento dopo l'acquisizione del campione, può essere impiegato l'intervento laparoscopico emostatico.^(15,29) Infine, la laparoscopia ha un basso tasso di complicanze e un breve tempo di recupero per il paziente.^(19,29)

Nonostante i vantaggi della biopsia laparoscopica rispetto all'agobiopsia, la laparoscopia richiede attrezzature specializzate e di una formazione avanzata per un uso corretto. La laparoscopia può essere difficile o pericolosa da eseguire in piccoli pazienti a causa della dimensione degli strumenti utilizzati. Inoltre, la procedura richiede l'anestesia generale, che comporta rischi e potrebbe non essere appropriato per i pazienti gravemente malati o debilitati. Infine, la biopsia epatica laparoscopica è costosa rispetto alla biopsia con ago aspirato e può essere un costo proibitivo per alcuni proprietari di animali domestici.⁽⁴⁾

L'APPROCCIO CHIRURGICO LAPAROTOMICO

Attualmente, il gold standard per l'ottenimento di una biopsia epatica nei piccoli animali è una biopsia chirurgica ottenuta chirurgicamente, tramite laparotomia.^(4,6,12) Nonostante siano state descritte molte tecniche chirurgiche per biopsie epatiche, le tecniche più comunemente impiegate sono la tecnica punch e la tecnica della "ghigliottina". In quest'ultima una parte apicale di lobo viene "strangolata" da una legatura effettuata con filo poli o monofilamento e poi tagliata con delle forbici Metzenbaum. (Figg.1, 2) Le biopsie epatiche effettuate



Fig.5.: carrello chirurgico preparato con il materiale necessario per effettuare una biopsia tru-cut

chirurgicamente permettono di raccogliere grandi campioni da vari lobi e si è dimostrato che i campioni contengono in genere un numero superiore a 8 triadi portali.^(6,31) Inoltre, la chirurgia permette l'ispezione visiva e la palpazione del tessuto epatico per identificare lesioni che non potrebbero altrimenti essere ispezionate. Con la laparotomia il sito della biopsia può essere monitorato nel caso di sanguinamento eccessivo e il chirurgo può intervenire tempestivamente per gestire al meglio le eventuali complicazioni perioperatorie legate alla tecnica. Infine, la biopsia chirurgica può essere eseguita su qualsiasi paziente anche di piccole dimensioni, dove le tecniche meno invasive possono non essere adatte.^(8,10,14) (Fig. 9) C'è da ricordare che la chirurgia addominale è una procedura costosa e invasiva; richiede l'anestesia generale, che potrebbe non essere appropriata per i pazienti gravemente debilitati e potrebbe essere rifiutata dal proprietario. Inoltre, l'accuratezza della biopsia chirurgica ottenuta dalla periferia dei lobi è stata messa in dubbio a causa di artefatti presenti sulla capsula del fegato non presenti sul resto dell'organo.^(4,17,28) È stato riportato nell'uomo che il 55% delle biopsie ottenute dal bordo del fegato hanno mostrato alterazioni patologiche non presenti nei campioni di fegato più profondi.⁽³⁾ Infine, alcuni hanno suggerito che la chirurgia addominale può effettivamente alterare l'istopatologia epatica a causa della esposizione prolungata dall'addome o la manipolazione del fegato.⁽¹¹⁾ Queste limitazioni non sono state studiate nei cani e lasciano aperta la questione su quale sia la migliore tecnica di biopsia del fegato nel cane.

COMPLICANZE DELLA BIOPSIA EPATICA

È importante che il clinico consideri il rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente prima di raccomandare una biopsia epatica. Benchè il rischio associato alla biopsia epatica sia basso^(1,3,12,13) c'è sempre la possibilità di complicazioni che mettono in pericolo di vita.

Dall'1% al 3% circa dei pazienti umani richiedono necessaria una ospedalizzazione per complicazioni dopo una biopsia epatica.⁽³⁾ Le procedure chirurgica, laparoscopica e talvolta agobiopsia richiedono anestesia generale con rischi anestetici associati. Inoltre, la ricca vascolarizzazione del fegato in combinazione con le anomalie emostatiche associate alla malattia del fegato rendono l'emorragia la più grave complicazione di una biopsia epatica.^(2,13,31) Entrambe le tecniche di biopsia chirurgica e laparoscopica, permettono un intervento immediato se si verificasse una eccessiva emorragia dal sito biopsia, ma questo non succede con la procedura percutanea. Negli esseri umani, le emorragie dopo una biopsia percu-

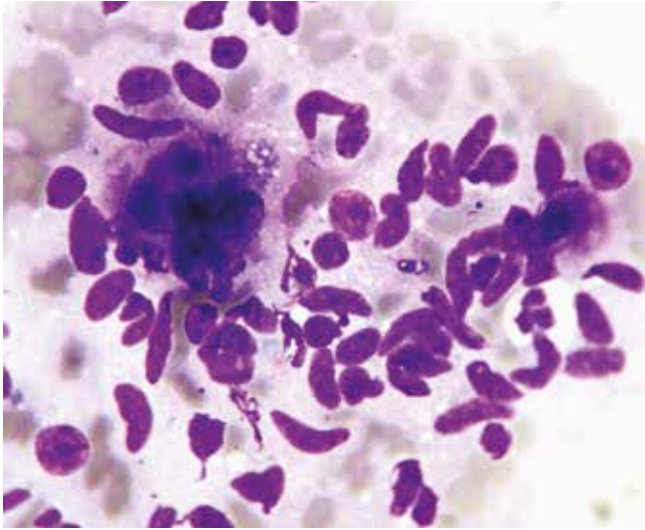


Fig.7.: preparato citologico di leiomiomasarcoma epatico ottenuto tramite tecnica ago-infissione epatica



Fig.8. : biopsia ecoguidata tramite tru-cut. Il prelievo viene effettuato cranialmente alla sonda ecografica dopo che l'addome è stato preparato asetticamente

tanea è riportata dallo 0,06% al 1,7% dei casi.⁽³⁾ I tassi di mortalità segnalati sono compresi tra lo 0,009% e il 0,33% 125 con una eziologia di decesso che è di solito l'emoperitoneo.⁽²⁰⁾ I tassi di emorragia e mortalità sono maggiori fra i pazienti che si sottopongono a biopsia di lesioni maligne,^(3,20) e una maggiore incidenza di sanguinamento dopo la biopsia è stata osservata con aghi tru-cut rispetto ad altri tipi di aghi per biopsia percutanea. Tuttavia, i tassi di complicazione sono diminuiti attraverso l'uso della guida ecografica.^(3,20)

La biopsia percutanea del fegato del cane è stata segnalata per avere un tasso di complicanze similmente basso; tra lo 0% e 1,7%. Anche in questo caso^(10,13), l'emorragia è la complicanza più comunemente riportata, anche se è stata segnalata anche la rottura delle vie biliari che richiede la riparazione chirurgica. La più alta prevalenza di complicazioni con aghi tru-cut riportati negli esseri umani non è stata valutata nei cani. La gravità della malattia epatica o coagulopatie non si correla bene con il rischio di complicanze dopo la biopsia percutanea.^(2,13) Pertanto, è difficile prevedere quali pazienti andranno incontro a complicazioni dopo la procedura ed è necessario scegliere il metodo meno invasivo che produca risultati accurati per arrivare ad una diagnosi corretta.



Fig. 9.: biopsia effettuata con tecnica della "ghigliottina" su lobo epatico affetto da fibrosarcoma

BIBLIOGRAFIA

1. Barr F.: Percutaneous biopsy of abdominal organs under ultrasound guidance. *Journal Small Animal Practice*, 1995, 36, 105-113.
2. Bigge L.A., Brown D.J., Penninck D.G.: Correlation between coagulation profile findings and bleeding complications after ultrasound-guided biopsies: 434 cases (1993-1996). *Journal American Animal Hospital Association*, 2001, 37, 228-233.
3. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S.: Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344, 495-500.
4. Brad Case J., Alexander Alvarez W.: Open & Laparoscopic Liver Biopsy Clinician's Brief, 2014 august.
5. Cohen M., Bohling M.W., Wright J.C., et al.: Evaluation of sensitivity and specificity of cytologic examination: 269 cases (1999-2000). *Journal American Veterinary Medical Association*, 2003, 222, 964-967.
6. Cole T.L., Center S.A., Flood S.N., et al.: Diagnostic comparison of needle and wedge biopsy specimens of the liver in dogs and cats. *Journal American Veterinary Medical Association*, 2002, 220, 1483-1490.
7. Ding W., He X.J.: Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of liver lesions. *Hepatobiliary Pancreat Diseases International*, 2004, 3, 90-92.
8. Fondacaro J., Guilpin V., Powers B., et al.: Diagnostic correlation of liver aspiration cytology with histopathology in dogs and cats with liver disease. In: 17th Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum Chicago, II 1999, 254.
9. Hardy R.: Hepatic biopsy. In: R. K., ed. *Current Veterinary Therapy VIII*. Small Animal Practice, Philadelphia, PA, Saunders, 1983, 813-817.
10. Hitt M.E., Hanna P., Singh A.: Percutaneous transabdominal hepatic needle biopsies in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 53, 785-787.
11. Keller T.C., Smetana H.F.: Artifacts in liver biopsies. *American Journal Clinical Pathology*, 1950, 20, 738-741.
12. Kemp S.D., Zimmerman K.L., Panciera D.L. et al.: A comparison of liver sampling techniques in dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 2015, Jan 29 (1), 51-57.
13. Leveille R., Partington B.P., Biller D.S., et al.: Complications after ultrasound-guided biopsy of abdominal structures in dogs and cats: 246 cases (1984-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1993, 203, 413-415.
14. Masserdotti C.: Architectural patterns in cytology: correlation with histology. *Veterinary Clinical Pathology*, 2006, 35, 388-396.
15. McDevitt H.L., Mathew P.D., Giuffrida M.A. et al.: Short-term clinical outcome of laparoscopic liver biopsy in dogs: 106 cases (2003-2013). *Journal American Veterinary Medical Association*, 2016, Jan 1, 248(1), 83-90.
16. Monnet E., Twedt D.C.: Laparoscopy. *Veterinary Clinical North America Small Animal Practice*, 2003, 33, 1147-1163.
17. Padoin A.: A Comparison of Wedge and Needle Hepatic Biopsy in Open Bariatric Surgery. *Obesity surgery*, 2006, 16, 178-182.
18. Pagliaro L., Rinaldi F., Craxi A., et al.: Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Digestive Diseases Sciences*, 1983, 28, 39-43.
19. Petre S.L., McClaran J.K., Bergman P.J., et al.: Safety and efficacy of laparoscopic hepatic biopsy in dogs: 80 cases (2004-2009). *Journal American Veterinary Medical Association*, 2012, 240, 181-185.
20. Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G., et al.: Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *Journal Hepatology*, 1986, 2, 165-173.
21. Raskin R., Meyer D.J.: *Atlas of Canine and Feline Cytology*, W.B. Saunders, 2001.
22. Rawlings C.A., Howerth E.W.: Obtaining quality biopsies of the liver and kidney. *Journal American Animal Hospital Association*, 2004, 40, 352-358.
23. Rawlings C.A.: *Laparoscopic Surgery Introduction: Indications, Instrumentation, Techniques, and Complications*. In: Tams TRR, C. A., ed. *Small Animal Endoscopy 3rd ed*. St. Louis: Elsevier, 2011, 397-416.
24. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., et al.: Liver biopsy. *Hepatology*, 2009, 49, 1017-1044.
25. Roth L.: Comparison of liver cytology and biopsy diagnoses in dogs and cats: 56 cases. *Veterinary Clinical Pathology*, 2001, 30, 35-38.
26. Rothuizen J., Bunch S.E., Charles J.A., Cullen J.M., Desmet V.J., Szatmari V., Twedt D.C., van den Ingh T.S.G.A.M., Winkle T.V., Washabau R.J.: Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases (WSAVA). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.
27. Rothuizen J., Twedt D.C.: Liver biopsy techniques. *Veterinary Clinical North America Small Animal Practice*, 2009, 39, 469-480.
28. Theise N.D.: Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern pathology : an official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2007, 20 Suppl. 1, S3-14.
29. Twedt D.C.: *Diagnostic Laparoscopy*. In: Tams TRR, C. A., ed. *Small Animal Endoscopy* St. Louis: Elsevier, 2011, 419-423.
30. VanderHart D., Berry C.R.: *Ultrasound-Guided Biopsy of the Liver*. Clinician's Brief, 2015, July.
31. Vasanjee S.C., Bubenik L.J., Hosgood G., et al.: Evaluation of hemorrhage, sample size, and collateral damage for five hepatic biopsy methods in dogs. *Veterinary Surgery*, 2006, 35, 86-99.
32. Wang K.Y., Panciera D.L., Al-Rukibat R.K., et al.: Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004, 224, 75-78.
33. Weiss D.J., Blauvelt M., Aird B.: Cytologic evaluation of inflammation in canine liver aspirates. *Veterinary Clinical Pathology*, 2001, 30, 193-196.
34. Weiss D.J., Moritz A.: Liver cytology. *Veterinary Clinic North America Small Animal Practice*, 2002, 32, 1267-1291.
35. Willard M.D., Weeks B.R., Johnson M.: Fine-needle aspirate cytology suggesting hepatic lipidosis in four cats with infiltrative hepatic disease. *Journal Feline Medicine and Surgery*, 1999, 1, 215-220.