

CATETERISMO DEI SENI PETROSI NEL CUSHING

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione

Il cateterismo dei seni petrosi inferiori (BIPSS) ha un ruolo fondamentale nell'ambito della diagnosi differenziale della sindrome di Cushing (SC) ACTH-dipendente, essendo la procedura più accurata nel distinguere le forme di ipercortisolismo di origine ipofisaria (CD) dalle ectopiche (EAS), quando paragonato alla diagnosi clinica, biochimica e strumentale, con una sensibilità dell'88-100% e una specificità del 67-100%.

Dal punto di vista clinico, i tumori ipofisari ACTH-secernti spesso causano una sindrome difficilmente differenziabile dalle forme ectopiche, che possono rimanere occulte per anni.

Anche dal punto di vista biochimico, l'accuratezza diagnostica dei test in uso, sia stimolatori che inibitori (CRH test e test di soppressione con desametasone), è subottimale: sensibilità 70-93% e specificità 95-100% per il CRH test, 65-100% e 60-100%, rispettivamente, per il test con desametasone.

D'altra parte, la RM ha un potere limitato nel rilevare microadenomi ACTH-secernti e vi è il potenziale rischio di identificare adenomi ipofisari non funzionanti, presenti nel 10-20% dei soggetti normali: mentre la visualizzazione RM di una lesione > 10 mm è altamente suggestiva per CD (nel contesto clinico appropriato), non si può dire altrettanto per lesioni di dimensioni minori, che possono essere incidentalomi. Nell'ambito della SC è stato individuato un *cut-off* di 6 mm per definire una lesione ipofisaria di origine corticotropa in presenza di dati biochimici dinamici suggestivi per CD (1), ma non c'è consenso universale.

In un recente articolo (2), a partire dai dati presenti in letteratura e dall'esperienza diretta degli autori, sono stati analizzati il razionale e il ruolo nella pratica clinica del BIPSS nella diagnosi differenziale e nella localizzazione della malattia, l'utilità dello stimolo combinato con CRH e desmopressina, l'esperienza in ambito pediatrico, gli errori peri-procedurali da evitare e l'uso del cateterismo a livello giugulare e cavernoso.

Razionale dell'uso del BIPSS

In presenza di ipercortisolismo, il BIPSS è usato per **differenziare la produzione ipofisaria di ACTH da quella ectopica**: l'ACTH, infatti, dovrebbe essere presente in concentrazioni ematiche maggiori nelle adiacenze dell'ipofisi rispetto alle zone periferiche più distanti, dove generalmente i livelli si abbassano per la diluizione con il sangue periferico. La soppressione delle normali cellule corticotrope ad opera della persistente ipercortisolemia è fondamentale per l'accuratezza diagnostica del BIPSS, perché assicura che l'ACTH dosato sia proveniente esclusivamente dalla sorgente tumorale, ipofisaria o ectopica che sia.

Uso del CRH

Poiché la secrezione basale di ACTH è intermittente, la procedura viene effettuata sotto stimolo di CRH per aumentarne la sensibilità diagnostica.

Errori da evitare

- Il test va eseguito **solo nei pazienti in cui sia già stata posta diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente**.
- È cruciale **effettuare il test in condizioni di attività della malattia**: un gradiente centro-periferia (C/P), analogo a quello riscontrato nel CD, può essere trovato in caso di una forma di pseudo-Cushing o di EAS ciclico (in cui la secrezione ciclica di ACTH può comportare una soppressione incompleta e quindi la persistenza di un gradiente C/P). Per accertare l'attività di malattia al momento del test, gli autori suggeriscono la valutazione del cortisolo urinario nelle 24 ore precedenti il test.
- Il cateterismo **va effettuato bilateralmente**, data la presenza fisiologica di un seno petroso dominante con una maggiore concentrazione di ACTH.



Indicazioni per l'uso

Pur considerando che solo nel 50-60% dei casi di CD c'è una franca evidenza di adenoma ipofisario alla RM, l'indicazione al BIPSS differisce notevolmente fra i vari centri (tab 1).

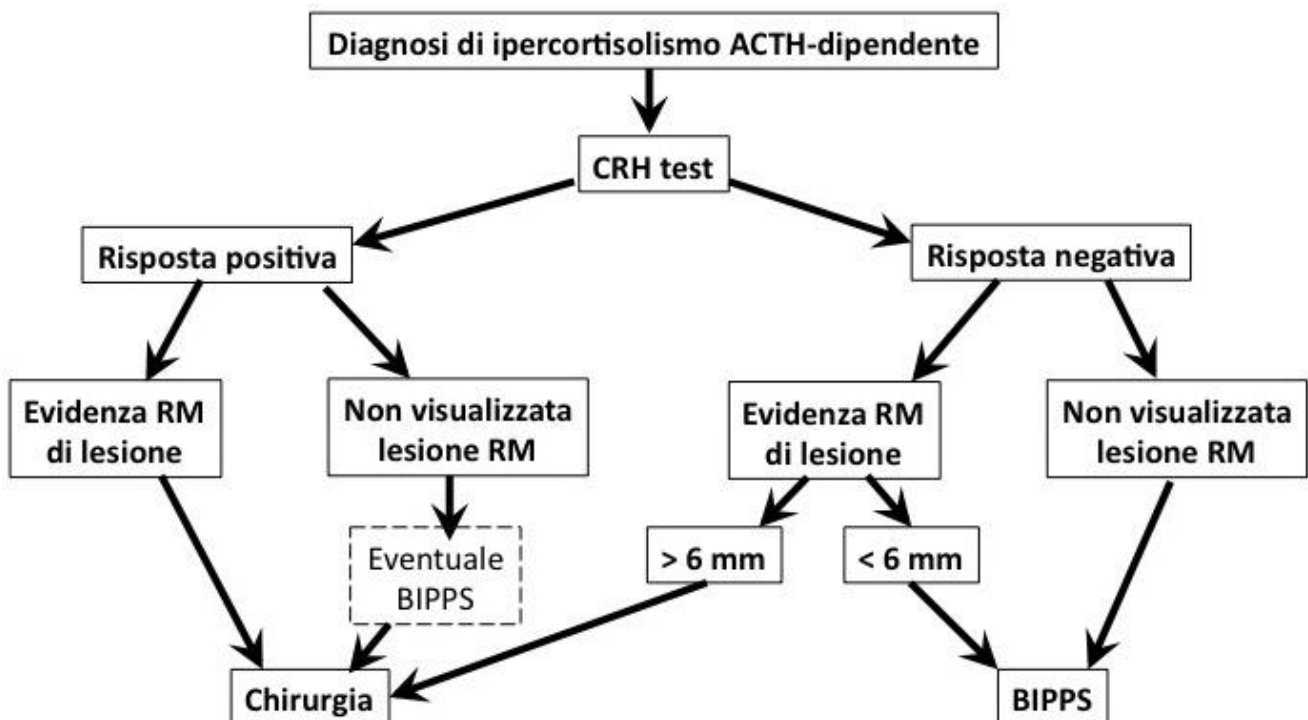
Tabella 1 Indicazioni a BIPSS secondo i diversi centri
Dati clinici e biochimici suggestivi per CD e RM negativa o non dirimente
Risposta equivoca ai test ormonali o discrepanza fra i dati biochimici e quelli strumentali
Tutti i pazienti con diagnosi di SC ACTH-dipendente
Persistenza di SC dopo precedente intervento ipofisario inefficace per la diagnosi di certezza di CD

Alla luce della loro esperienza, gli autori ritengono che:

1. l'esecuzione del BIPSS in tutti i casi con RM negativa potrebbe essere un approccio diagnostico eccessivo;
2. l'indicazione alla procedura dovrebbe basarsi sulla risposta ai test ormonali, in particolare al CRH test, in quanto un aumento > 50% di ACTH e > 30% di cortisolo ha un'alta specificità (90-100%) nell'escludere la presenza di EAS. Invece l'accuratezza diagnostica del test con desametasone ad alte dosi è più bassa, attestandosi intorno al 65-100% di sensibilità e 60-100% di specificità.

Di conseguenza, gli autori suggeriscono che **il test dovrebbe** (figura):

1. **essere riservato a tutti i pazienti con risposta al CRH test non indicativa di CD**, indipendentemente dalla risposta al test di soppressione con desametasone, a meno che non sia stato riscontrato adenoma ipofisario > 6 mm;
2. non essere eseguito in caso di risposta positiva al CRH, soprattutto in caso di adeguata risposta al test di soppressione, indipendentemente dall'esito della RM.



Anatomia venosa

La conoscenza dell'anatomia venosa è cruciale per il successo della procedura, perché la corretta cateterizzazione e la conseguente interpretazione dei risultati possono essere influenzate da **varianti anatomiche** (seno petroso ipoplasico o plessiforme, drenaggio dal seno cavernoso alla giugulare con *by-pass* del seno petroso, ecc).

Contestualmente al BIPSS è consigliabile eseguire uno studio angiografico venoso bilaterale, così da accertare il corretto posizionamento dei cateteri.

La procedura

Il BIPSS deve essere eseguito **in centri altamente specializzati** da un neuroradiologo esperto affiancato da un *team* competente: ciò comporta il successo della procedura in più del 90% dei casi (la percentuale è proporzionale all'esperienza del *team*).

La procedura viene effettuata generalmente in sedazione leggera. In alcuni centri dopo l'accesso vascolare viene usata una profilassi anti-coagulante sistemica con eparina ev in bolo, ma non c'è consenso sulla sua effettiva necessità.

I cateteri (di misura 4-5 French) vengono inseriti bilateralmente a livello della vena femorale e fatti avanzare fino ai seni petrosi sotto guida fluoroscopica. **Tutti i prelievi devono essere eseguiti simultaneamente da 3 punti:** entrambi i seni petrosi e una vena periferica. Vengono prelevati dapprima due campioni per il dosaggio dell'ACTH basale, successivamente viene iniettato CRH (ovino o umano) in bolo (100 µg o 1 µg/kg) e prelevati campioni a 1', 3', 5' 10' e 15' dopo lo stimolo. Tutti i campioni vengono conservati in provette pre-etichettate, mantenute in ghiaccio fino al momento della centrifugazione e successivamente congelati fino al dosaggio dell'ACTH.

La durata dipende dalla complessità della cateterizzazione: in media si aggira intorno a 60-90 minuti.

I pazienti dovrebbero rimanere a letto nelle 2-4 ore successive alla procedura.

Criteri diagnostici

La concentrazione di ACTH nel seno petroso destro e sinistro rispetto a quella in periferia determina il rapporto C/P: un **rapporto C/P ≥ 2 in condizioni basali e ≥ 3 in qualsiasi momento dopo la stimolo con CRH sono suggestivi per CD**. Se questi *cut-off* non vengono raggiunti, si presuppone la presenza di un EAS.

Il rapporto fra i livelli di ACTH nei due seni petrosi suggerisce la lateralizzazione della secrezione di ACTH: si considera **predittivo di localizzazione dell'adenoma un rapporto > 1.4** in condizioni basali, mentre lo stimolo con CRH non aumenta il valore predittivo positivo (vedi oltre).

Accuratezza diagnostica

Complessivamente sensibilità e specificità del BIPSS sono pari rispettivamente all'88-100% e al 67-100%.

I fattori che possono impattare negativamente sulla riduzione della *performance* del BIPSS sono riconducibili a problemi di natura tecnica/anatomica (errata cateterizzazione per la presenza di varianti anatomiche) o a caratteristiche del paziente stesso (tabella 2): per esempio nel paziente con CD lieve o ciclico la ridotta/intermittente secrezione di ACTH può impedire l'instaurarsi del tipico rapporto C/P; nell'EAS con produzione ciclica di ACTH, l'incompleta soppressione delle normali cellule corticotrope determina la persistenza di un rapporto C/P.

Tabella 2

Falsi negativi	Falsi positivi
CD lieve o ciclico Bassa responsività del tumore corticotropo al CRH Tumore corticotropo localizzato nel seno sfenoidale	EAS ciclico Uso di farmaci che riducono la cortisolemia in EAS Bassi livelli periferici di ACTH (es: adenoma surrenalico produttore cortisolo) Tumori ectopici CRH-secernenti

In generale i **falsi negativi** sono **più comuni dei falsi positivi** e si verificano spesso per problemi legati alla cateterizzazione (in caso di varianti anatomiche). La presenza di un falso negativo comporta il rischio di esporre pazienti con CD a un *workup* diagnostico complesso, nel sospetto di una sorgente ectopica di ACTH (anche considerando la frequente difficoltosa localizzazione di questi tumori), e in casi estremi anche a terapie come la surrenectomia bilaterale.

Per accertarsi di una corretta esecuzione della procedura e ridurre i falsi negativi, può essere un ausilio utile il **dosaggio della PRL**, simultaneo nei seni petrosi e nel sangue periferico, in aggiunta a quello dell'ACTH.

Uso combinato della desmopressina

Per aumentare la sensibilità del test, è stato proposto l'uso combinato dello stimolo con desmopressina e CRH durante la procedura, con lo scopo di ridurre il rischio di falsi negativi in pazienti con CD scarsamente responsivi al CRH. Va però considerata la possibilità di un aumento di falsi positivi nei pazienti con EAS, dovuti alla possibile espressione di recettori selettivi per la desmopressina (V2R), che possono essere espressi da alcuni di questi tumori, compromettendo quindi la specificità della procedura. I **dati** su questo argomento sono ancora **contraddittori** e il test con solo CRH rimane ad oggi il *gold standard*.

BIPSS e lateralizzazione

È stata valutata l'utilità del BIPSS per la localizzazione pre-operatoria di lato del tumore. È stato proposto un gradiente fra i due seni ≥ 1.4 come predittivo nell'individuazione del lato dell'ipofisi sede dell'adenoma. Tuttavia, l'**accuratezza** diagnostica del BIPSS nel predire la lateralizzazione, anche se variabile a seconda dei vari studi, è complessivamente **bassa** (*range* 50-70%). A conferma, di recente (3) è stato riportato un valore predittivo positivo del BIPSS (utilizzando *cut-off* fra seni > 1.4) inferiore a quello della RM (69% vs 86%).

In conclusione, i risultati del BIPSS servono come guida iniziale per l'esplorazione chirurgica del lato con maggior gradiente; nel caso in cui non venga riscontrata alcuna lesione in tale sede, va compiuta comunque un'esplorazione completa controlaterale.

Complicazioni

La procedura può essere gravata, raramente, da complicazioni, la più comune delle quali è rappresentata da un ematoma inguinale (4%). Complicanze maggiori, quali eventi cerebrovascolari, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, sono state riportate solo in pochi casi (1% circa) e possono essere prevenute con un accurato monitoraggio intra-procedurale.

Cateterismo vena giugulare e seno cavernoso

È stato proposto il cateterismo giugulare come alternativa semplice e sicura al BIPSS. La procedura è tecnicamente meno invasiva del BIPSS e i dati della letteratura ne evidenziano una discreta affidabilità. Potrebbe rappresentare quindi una prima opzione valida nei centri con minore esperienza nel BIPSS; in caso di risultati negativi, viene comunque raccomandato di eseguire il BIPSS.

BIPSS in età pediatrica

Anche se ci sono pochi dati riguardanti l'uso del BIPSS in età pediatrica, il test può essere effettuato anche nei pazienti più giovani, mantenendo la sua validità.

Conclusioni

Il BIPSS rimane il test migliore per differenziare la SC di origine ipofisaria da quella ectopica; nonostante la sua accuratezza non sia del 100%, ha un'alta specificità e una migliore sensibilità rispetto ad altri test biochimici.

Il test deve essere riservato a pazienti con quadro clinico e biochimico accertato di ipercortisolismo persistente, poiché la procedura non è affidabile nel differenziare soggetti normali o pseudo-Cushing da pazienti con CD lieve o ciclico.

La diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente deve essere accertata prima di eseguire il BIPSS e l'ipercortisolismo confermato in epoca peri-procedurale.

È obbligatorio che il BIPSS sia effettuato in centri altamente specializzati da operatori esperti.

Dovrebbe essere sempre eseguito un attento esame venografico per conoscere l'anatomia venosa e documentare la corretta cateterizzazione.

I campioni ematici prelevati devono essere maneggiati e conservati con cura fino al momento del dosaggio ormonale.

Anche se si tratta di una procedura invasiva, gli eventi avversi sono estremamente rari.

Bibliografia

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 5593–602](#).
2. Zampetti B, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Endocr Connect* [2016, 5: R12-25](#).
3. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, et al. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 2285–93](#).
4. Ambrosio MR, Dorizzi R. Cateterismo dei seni petrosi inferiori. [Endowiki](#).