

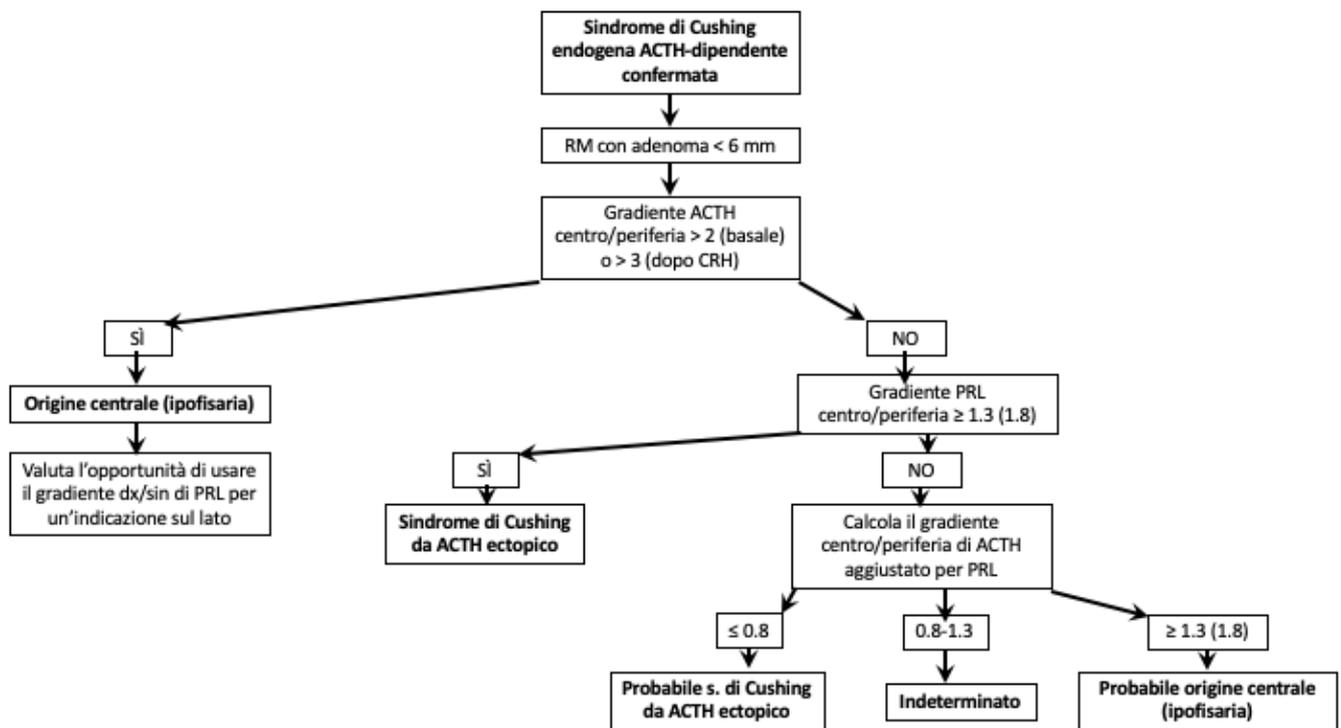
## CSPI NEL CUSHING ACTH-DIPENDENTE: ERRORI ESECUTIVI E INTERPRETATIVI

Il cateterismo dei seni petrosi inferiori (CSPI) nella sindrome di Cushing (SC) ACTH-dipendente aiuta a **differenziare la causa della malattia** nei pazienti in cui i test diagnostici biochimici e gli esami strumentali non sono conclusivi.

In letteratura **sensibilità e specificità** dell'esame variano, rispettivamente, dal 88 al 100% e dal 67 al 100%. Tuttora il CSPI viene considerato il *gold standard* nella diagnosi differenziale tra SC dipendente da malattia ipofisaria (CD) o da produzione ectopica di ACTH (E).

L'esame consiste nell'incannulamento in anestesia locale delle vene femorali, con posizionamento di mini-cateteri nei SP bilaterali sotto guida fluoroscopica. Per **confermarne il corretto posizionamento**, viene eseguita un'angiografia venosa, che dimostra il flusso retrogrado del mezzo di contrasto nel seno cavernoso controlaterale. Per **saggiare la secrezione di ACTH** da parte delle cellule tumorali, ipofisarie o ectopiche, vengono poi ottenuti prelievi in simultanea da una vena periferica e dai SP, in condizioni di base e dopo stimolo con CRH o DDAVP (in letteratura sono più numerose le casistiche che hanno utilizzato CRH).

Questo lavoro dell'Università John Hopkins di Baltimora prende lo spunto da alcuni casi clinici della vita reale e dai dati della letteratura, per sottolineare quali sono le difficoltà di esecuzione e interpretazione dell'esame. La *flow-chart* riporta l'approccio utilizzato dagli autori per decidere quando effettuare il CSPI (RM sellare senza dimostrazione di adenoma o presenza di microadenoma ipofisario < 6 mm) e come interpretare i risultati.



Queste le **conclusioni** degli autori.

1. **L'esame non deve essere utilizzato per porre** diagnosi di SC ACTH-dipendente. È indispensabile che la diagnosi sia stabilita con sicurezza prima di procedere all'esame, differenziandola dai casi di pseudo-Cushing (come gravidanza, grave obesità, stress psicologico, depressione maggiore, diabete mellito non controllato, alcolismo cronico, *sleep apnea*), in cui la diagnosi biochimica può essere indistinguibile dai casi con vera SC.
2. Il CSPI va **eseguito in un centro di neuroradiologia di provata esperienza**, perché l'esame non è scevro da complicanze, che in casi rari possono essere gravi (*ictus*, emorragia subaracnoidea) e l'interpretazione dipende dalla corretta incannulazione dei SP. L'esecuzione può essere complicata dalla presenza di varianti anatomiche del drenaggio venoso.



3. È indispensabile **eseguire l'esame in presenza di ipercortisolismo attivo**. Nei pazienti con malattia ciclica l'interpretazione del risultato viene falsata quando l'esame viene eseguito in fase di inattività della malattia. In questi casi si osservano frequentemente valori compatibili con E, a causa della persistenza di soppressione funzionale delle cellule ACTH-secernenti non adenomatose nella fase di inattività clinica della malattia, che quindi non rispondono allo stimolo. Viene quindi suggerito di determinare la cortisolemia la mattina prima dell'esame (ritenendo indicativo di malattia attiva il valore  $> 10 \mu\text{g/dL}$ ), oppure di utilizzare il cortisolo salivare notturno.
4. Vengono ampiamente sottolineate le **precauzioni con cui è necessario prelevare e conservare i campioni** per il dosaggio di ACTH: provette con EDTA, conservazione in ghiaccio, centrifugazione immediata e congelamento se il campione non viene dosato subito. La mancata osservazione di queste procedure ottiene valori di ACTH falsamente bassi.
5. Si può utilizzare il **gradiente centro/periferia di PRL** basale ( $> 1.3-1.8$ ), come indice della corretta incannulazione dei SP. Un valore inferiore suggerisce un incannulamento non appropriato, oppure la presenza di drenaggio anomalo dal SP.
6. Utilità del **dosaggio contemporaneo della PRL su tutti i campioni** prelevati durante l'esame, come ulteriore elemento biochimico per la diagnosi di sede nei casi in cui l'assenza del gradiente centro/periferia di ACTH suggerisce E. Un ulteriore elemento diagnostico di sede, nei casi in cui l'incannulazione dei SP non è stata appropriata, è il rapporto tra il gradiente di ACTH centro/periferia e il gradiente di PRL centro/periferia: un valore  $< 0.8$  è indicativo di E,  $> 1.3$  di CD, quelli compresi tra 0.8 e 1.3 richiedono ulteriori approfondimenti.
7. Se il gradiente centro/periferia è assente ma l'incannulazione ha avuto successo solo da un lato, non può essere esclusa la presenza di malattia nel versante controlaterale.
8. Considerato che **il CD ha prevalenza maggiore di E**, in assenza di un contesto clinico suggestivo per la presenza di E (malattia grave, ipopotassiemia, miopia), nei casi in cui i *cut-off* del CSPI siano compatibili con E per mancanza di gradiente ma sia invece presente una risposta periferica dell'ACTH ( $> 35\%$  rispetto al basale) al CRH, questo dato può essere indicativo di CD e consigliare l'intervento trans-sfenoidale di esplorazione ipofisaria.
9. Gli autori hanno anche considerato se esista un valore del **gradiente tra i 2 lati** (destro/sinistro) dei SP dell'ACTH (sia basale che dopo CRH) per prevedere la lateralizzazione dell'adenoma. La risposta è negativa e pertanto il cateterismo non può essere utilizzato a questo fine quando si considera l'ACTH (il gradiente dx/sin si è dimostrato utile solo quando è  $> 60$ , ma questo valore è stato ottenuto solo nel 7% dei pazienti sottoposti al CSPI). Al contrario, un gradiente  $> 1.4$  per la PRL sembrerebbe rivestire utilità in questo senso, ma i risultati delle diverse casistiche sono discordanti.
10. Nei casi di E sostenuti da **produzione ectopica di CRH** i risultati ottenuti nei 2 casi pubblicati non permettono di trarre nessuna conclusione.

In **conclusione**, questa serie di casi clinici con l'aiuto dei dati della letteratura conferma che nel CS ACTH-dipendente il CSPI è il test biochimico più sensibile e specifico per differenziare CD da E. Nei casi in cui è assente il gradiente centro/periferia di ACTH, a indicare la presenza di E, vanno sempre tenute presenti tutte quelle possibilità legate alla complessità della procedura, che possono portare a un'interpretazione errata del risultato del test.

#### Bibliografia

1. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in performing and interpreting inferior petrosal sinus sampling: personal experience and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: e1953-67](#).