

## IL CATETERISMO DEI SENI PETROSI NELLA DIAGNOSI DI MALATTIA DI CUSHING

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

La diagnosi di malattia di Cushing prevede 3 passaggi fondamentali:

1. **dimostrare l'ipercortisolismo** tramite cortisolemia delle 24 ore (su almeno due campioni), cortisolo salivare notturno (su almeno due campioni) o test di soppressione con basse dosi di desametasone; queste valutazioni sono spesso complementari;
2. **dimostrare ACTH-dipendenza o indipendenza**, tramite dosaggio dell'ACTH: valori > 20 pg/mL sono indicativi di forme ACTH-dipendenti, < 5 pg/mL di forme ACTH-indipendenti; per valori intermedi può essere utile il test con CRH, anche se valori in questo *range* si riscontrano più spesso nelle forme ACTH-dipendenti;
3. nei casi ACTH-dipendenti, **differenziare** quelli di **origine ipofisaria dalle forme più rare di secrezione ectopica di ACTH**. Il test comunemente utilizzato è quello con alte dosi di desametasone (8 mg *overnight*): nelle forme ACTH-dipendenti la cortisolemia viene frequentemente soppressa (< 5 µg/dL). La specificità di questo test è < 100% e sono quindi possibili falsi positivi. La positività al test con desametasone può essere confermata con un test non invasivo come il CRH test (o il test alla desmopressina, il cui *cut-off* è di non definita interpretazione), oppure con un test invasivo come il cateterismo bilaterale simultaneo dei seni petrosi (CSSP).

I campioni ottenuti con il CSSP vengono analizzati per la determinazione del gradiente centro/periferia e di quello inter-sinusale di ACTH (1-3):

- il **gradiente centro/periferia (C/P)** dell'ACTH serve **per distinguere fra malattia di Cushing e secrezione ectopica di ACTH**: un gradiente C/P basale > 2 (o > 3 dopo CRH) ha sensibilità e specificità che si aggirano rispettivamente intorno al 90-95% e 90-100%, a seconda dei vari studi. I **falsi negativi** sono prevalentemente dovuti a malposizionamento del catetere o ad anomalie nel drenaggio venoso (ad esempio in caso di ipoplasia del seno ipofisario). Per questi motivi è stato suggerito di associare al cateterismo del seno petroso la venografia del seno petroso inferiore (per studiare l'anatomia del drenaggio venoso ipofisario) oppure il dosaggio congiunto di ACTH e PRL sui campioni di sangue "centrali" per confermare l'adeguato posizionamento dei cateteri. **Falsi positivi** possono derivare dall'eseguire il test nella fase quiescente di un ipercortisolismo ciclico (momento in cui il test non dovrebbe essere eseguito) o nei rari casi di tumore ectopico secernente CRH;
- il **gradiente inter-sinusale** può essere utile **per orientarsi sulla localizzazione di una lesione non visualizzabile alla RMN**: storicamente è stato individuato il *cut-off* di 1.4 per dimostrare la presenza di lateralizzazione. In realtà, i dati sull'accuratezza diagnostica del cateterismo per la lateralizzazione sono estremamente discordanti, e variano dal 47% al 100%.

È stato recentemente pubblicato uno **studio prospettico osservazionale** (4), in cui è stata valutata l'accuratezza del CSSP nel prevedere la lateralizzazione della lesione ipofisaria, analizzando un ampio numero di pazienti con malattia di Cushing, diagnosi confermata dopo l'intervento tramite indagine immuno-istochimica. Lo studio, condotto dal 1982 al 2011 in un centro di terzo livello (*National Institutes of Health, Bethesda*), ha incluso 501 soggetti con ipercortisolismo ACTH-dipendente, sia pediatrici che adulti. I pazienti sono stati sottoposti a test classici per la diagnosi differenziale delle forme ACTH-dipendenti e ad *imaging* (TC o RM). In caso di *imaging* negativo o di test biochimici discordanti, è stato eseguito CSSP. Dopo l'asportazione chirurgica della lesione, è stata eseguita indagine immuno-istochimica sul campione operatorio.

### Risultati

Il CSSP ha **confermato l'origine ipofisaria** della secrezione di ACTH in 491 pazienti (98%): nei 10 falsi negativi i valori petrosi di ACTH (sia pre- che post-CRH) sono risultati tutti < 400 pg/mL.

Nel 98% dei pazienti è stato rinvenuto un **gradiente inter-sinusale** > 1.4, ma **solo nel 69%** di essi il cateterismo **ha correttamente individuato il lato della lesione**. La lateralizzazione a sinistra e un ampio gradiente inter-sinusale sono risultati associati a un'accuratezza maggiore nel predire la lateralizzazione. L'accuratezza nel prevedere la lateralizzazione della lesione non veniva diminuita da malposizionamento dei cateteri e anomalie anatomiche.

La **RM** è risultata **positiva nel 42%** dei pazienti, **con localizzazione corretta della sede della lesione nell'86%** di questi.

In **conclusione** dallo studio emerge:

- gli Autori suggeriscono di eseguire il CSSP nei casi in cui la RM sia negativa o i test biochimici per la diagnosi differenziale inconclusivi;
- valori petrosi di ACTH < 400 pg/mL (sia pre- che post-CRH) possono determinare potenziali risultati falsi negativi;
- il valore predittivo positivo per la localizzazione dell'adenoma è 69% per CSSP e 86% per RM, quindi una RM indicativa di adenoma ipofisario è superiore al CSSP nel predire la corretta lateralizzazione dell'ipersecrezione di ACTH;
- in assenza di lesioni rilevabili alla RM, la presenza di un gradiente di ACTH a favore di un lato dell'ipofisi può essere usata per guidare l'iniziale esplorazione intra-operatoria della ghiandola. In assenza di adenomi visibili, tutta la ghiandola deve essere esplorata con attenzione. **Un'ipofisectomia parziale guidata dal solo cateterismo può determinare l'asportazione del lobo sano in circa 1/3 dei pazienti.**

**Complessivamente i dati di questo studio ridimensionano il ruolo del CSSP nella diagnostica della malattia di Cushing e della sua importanza nell'individuare il lato dell'ipofisi sede di malattia nei casi con *imaging* negativo.**

#### Bibliografia

1. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med [1991, 325: 897-905](#). Erratum in: N Engl J Med 1992, 326: 1172.
2. López J, Barceló B, Lucas T, et al. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. Clin Endocrinol (Oxf) [1996, 45: 147-56](#).
3. Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F. Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab [1991, 73: 53-9](#).
4. 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](#).