

ANGIOGRAFIA DEI SENI PETROSI INFERIORI NELLO STUDIO DEL MORBO DI CUSHING

(INFERIOR PETROUS SINUSES ANGIOGRAPHY AND BLOOD SAMPLING IN CUSHING DISEASE DIAGNOSIS)

(Francesco Paolo SELLITTI)

Articolo pubblicato sulla rivista scientifica "Rassegna Tecnica di Radiologia Medica" Organo ufficiale della Federazione Nazionale Collegi dei Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, N. 38 – 1998, pp.3-9.

Riassunto:

Il morbo di Cushing è una patologia caratterizzata dall'ipersecrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte della ghiandola ipofisaria; a questo corrisponde un quadro clinico determinato dall'aumentata produzione surrenalica di cortisolo.

L'ACTH agisce infatti sulla ghiandola surrenale determinandone iperplasia e aumentata funzionalità, soprattutto a carico della linea glicocorticoide. L'ipersecrezione di cortisolo caratterizza anche altre patologie raggruppate sotto il nome di sindrome di Cushing. Questa etichetta comprende:

- 1) l'ipercorticosurrenalismo primitivo (ipercortisolismo ACTH-indipendente);
 - 2) l'ipercorticosurrenalismo secondario da secrezione extraipofisaria di ACTH.
- L'angiografia dei seni petrosi inferiori ed il successivo dosaggio ormonale dei campioni di sangue prelevati a tale livello, sono indicati per lo studio dell'ipercortisolismo ACTH-dipendente, per differenziare le ipercrezioni di ACTH ipofisarie da quelle ectopiche.

La questione è fondamentale per il successivo approccio terapeutico-chirurgico. Nel nostro servizio, sono state eseguite 32 flebografie dei seni petrosi inferiori in circa 8 anni: in tutti i casi l'indagine è stata dirimente per la condotta terapeutica.

Parole Chiave:

Angiografia dei Seni Petrosi Inferiori, Ipofisi, ACTH, Morbo e Sindrome di Cushing, Ecodoppler, oCRH, Dosaggio Ormonale.

Summary:

Cushing's disease is characterized by hyperproduction of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pituitary gland; the clinical picture is determined by the increased

surrenalic production of cortisol. In fact, ACTH causes hyperplasia and increased function of the surrenalic gland, in particular for the glyocorticoid hormones. A hyperproduction of cortisol is also typical for other diseases, identified as Cushing's syndrome. This latter includes:

- 1) primary hypercorticosurrenalism (ACTH-independent hypercortisolism);
 - 2) hypercorticosurrenalism from extrapituitary ACTH production.
- Inferior petrous sinuses angiography with blood sampling and hormonal assay is indicated in ACTH-dependent hypercortisolism, in order to differentiate a pituitary adenoma from an ectopic production, which is basic for therapeutic approach.

In our Department, 32 inferior petrous sinuses angiographies have been performed in the last 8 years; in all cases this investigation has been essential for therapeutic approach.

Key words:

Inferior petrous sinuses angiography, pituitary gland, ACTH, Cushing's disease and syndrome, ultrasound, oCRH, hormonal assay.

Introduzione:

Il morbo di Cushing è una patologia caratterizzata dall'ipersecrezione di ormone (O.) adrenocorticotropo (ACTH) da parte della ghiandola ipofisaria; a questo corrisponde un quadro clinico determinato dall'aumentata produzione surrenalica di cortisolo. L'ACTH agisce infatti sulla ghiandola surrenale determinandone iperplasia e aumentata funzionalità, soprattutto a carico della linea glicocorticoide. Viene meno, nei casi di

adenoma ipofisario secernente autonomamente ACTH, la normale risposta al feed-back negativo esercitato dal cortisolo (Fig. 1). L'ipersecrezione di cortisolo caratterizza anche altre patologie, genericamente raggruppate sotto il nome di sindrome di Cushing. Questa etichetta comprende:

- 1) l'ipercorticosurrenalismo primitivo, cioè l'ipersecrezione autonoma di cortisolo da parte del surrene (di solito per un adenoma, più raramente per un carcinoma), in questi casi la secrezione ipofisaria di ACTH è soppressa (ipercortisolismo ACTH-indipendente);
- 2) l'ipercorticosurrenalismo secondario da secrezione extraipofisaria di ACTH (sindrome da ACTH ectopico), la sede di produzione dell'ACTH è in questi casi un tumore con caratteristiche "neuroendocrine", alcune volte francamente maligno (microcitomi), ma in molti casi biologicamente poco aggressivo o benigno (cosiddetti tumori carcinoidi, a sede estremamente variabile, anche se più spesso bronchiale). L'angiografia dei Seni Petrosi Inferiori ed il successivo prelievo di sangue per il dosaggio ormonale, sono indicati per lo

studio dell'ipercortisolismo ACTH-dipendente, per differenziare le iperincrezioni di ACTH ipofisarie da quelle ectopiche. La questione è fondamentale per il successivo approccio terapeutico-chirurgico.

Cenni di Anatomia della Ghiandola Ipofisaria:

L'Ipofisi (o corpo Pituitario) è una ghiandola endocrina di piccole dimensioni alloggiata nella fossa ipofisaria del corpo dello sfenoide (sella turcica). E' a contatto con la dura madre la quale, oltre a rivestire la fossa, in alto forma una piega circolare che restringe l'orifizio (diaframma della sella). All'interno della dura meninge, a questo livello, decorrono i seni intercavernosi anteriori e posteriori che mettono in comunicazione i seni cavernosi e con i quali l'ipofisi contrae rapporto. Ha una forma ovoidale allungata trasversalmente con

un diametro trasverso massimo di circa 15 mm, quello verticale e sagittale tra i 5-7 mm. Nell'adulto il peso medio è di circa 60 centigrammi. E' costituita da 2 lobi uniti ed



Fig. 1. Immagine TRM coronale T1 pesata della regione sellare dopo iniezione di mdc paramagnetico: la freccia indica un microadenoma ipofisario ipointenso.

avvolti da una membrana connettivale comune. Il lobo posteriore costituisce la Neuroipofisi: è piccolo e rotondo ed è collegato al Diencefalo per mezzo dell'Infundibolo del peduncolo ipofisario. Il lobo anteriore costituisce l'Adenoipofisi: è più voluminoso e di forma ovoidale, concavo nella sua faccia posteriore ed è più consistente del lobo posteriore. Non è in connessione diretta con il cervello (Fig. 2).

I due lobi hanno un'origine, una struttura ed una funzione molto differente:

la Neuroipofisi deriva dalla trasformazione di una evaginazione discendente della parete ventrale del Diencefalo; l'Adenoipofisi è formata da un'invaginazione epiteliale

proveniente dal fondo della fossa buccale primitiva (di natura ectodermica).

L'Adenoipofisi è formata prevalentemente da cordoni di voluminose cellule epiteliali (di tipo: α , β , γ , δ , ϵ) e da larghi capillari sanguigni con carattere dei sinusoidi. Costituisce inoltre quella parte dell'ipofisi che ha un'attività secertrice propria producendo ormoni con il compito di stimolare altre ghiandole endocrine e regolarne il trofismo.

Gli ormoni prodotti sono i seguenti:

TSH (O. Tireotropo) che regola la secrezione degli ormoni della Tiroide, GH (O. Somatotropo) che agisce sulle cartilagini epifisarie (attraverso il suo mediatore IGF-1) regolando l'accrescimento somatico,

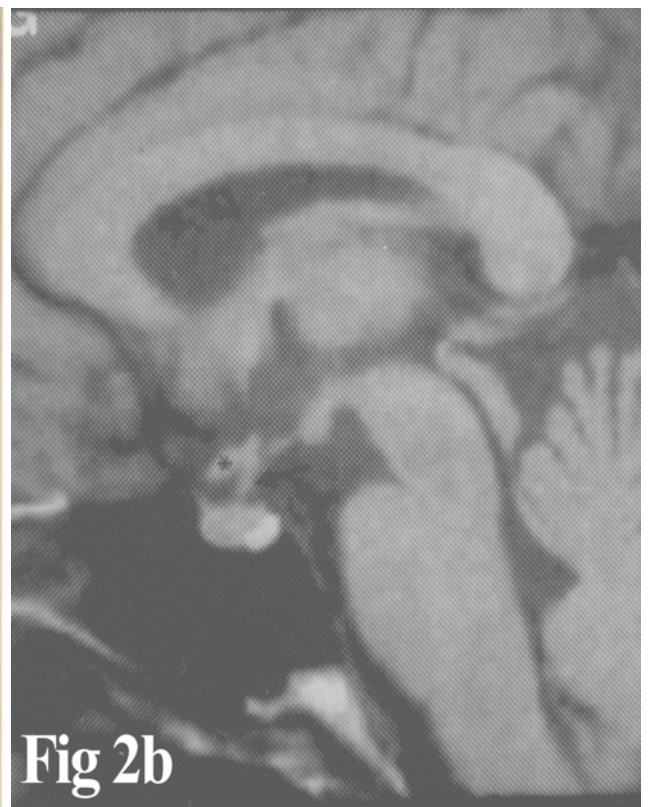
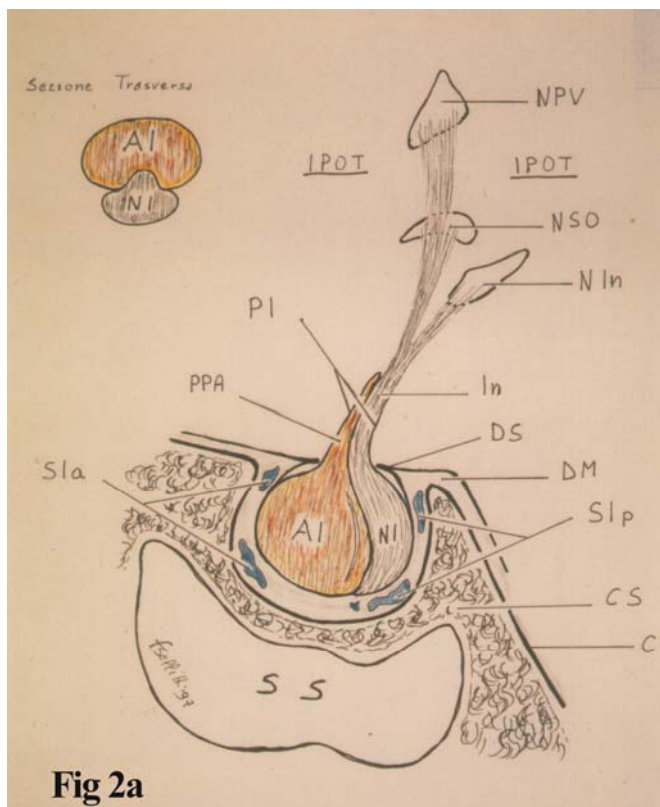


Fig. 2. Schema dei rapporti anatomici dell'Ipofisi (sezione sagittale).

AI = adenoipofisi; **NI** = neuroipofisi; **IPOT** = ipotalamo; **NPV** = nucleo paraventricolare; **NSO** = nucleo sopraottico; **NIn** = nucleo infundibolare; **In** = infundibolo; **PI** = peduncolo ipofisario; **PPA** = parte pedunculare dell'adenoipofisi; **DS** = diaframma sellare; **DM** = dura madre; **SIP** = seni intercavernosi posteriori; **SIA** = seni intercavernosi anteriori; **CS** = corpo dello sfenoide; **C** = clivus, **SS** = seno sfenoide.

Immagine TRM sagittale T1 pesata della regione sellare: freccia = **PI**; asterisco = chiasma ottico.

FSH (O. Follicolo Stimolante) che promuove la crescita del Follicolo e la produzione di estrogeni, LH (O. Luteinizzante) che condiziona la formazione del Corpo Luteo e la secrezione di Progesterone, ACTH (O. Corticotropo) che regola il trofismo e la secrezione surrenalica, principalmente di glicocorticoidi (cortisolo), MSH (O. Melanocitostimolante) che stimola la pigmentazione cutanea agendo sui melanociti, infine la Prolattina che aumenta nel sangue durante la gravidanza e consente la produzione del latte.

La Neuroipofisi non è costituita da cellule nervose ma in prevalenza da fibre nervose amieliniche sottili e numerose che provengono dai Nuclei Neurosecretori Ipotalamici (Nuclei Soprattico, Paraventricolare ed Infundibolare dell'Ipotalamo). Questi producono ADH (O. Antidiuretico o Vasopressina) che presiede al mantenimento dell'osmolarità plasmatica, e l'Ossitocina che determina le contrazioni

uterine e regola i riflessi mammari alla suzione nell'allattamento.

La secrezione ormonale dell'Adenoipofisi è regolata dall'ipotalamo attraverso la produzione di neuro ormoni con funzione stimolante (releasing hormone = RH: CRH, TRH, LHRH e GHRH) o inibente (Prolactin Inhibiting Factor = PIF e Somatostatina). Questi vengono immessi nel sistema portale ipofisario (rete capillare primaria) a livello dell'ipotalamo e raggiungono l'adenoipofisi attraverso i vasi portali (vene portali lunghe e brevi) e qui vengono liberati (rete capillare secondaria). Attraverso il sistema portale, l'ipofisi anteriore, riceve quindi le informazioni per la sua attività d'increzione. Il sistema portale è alimentato principalmente dalle arterie ipofisarie superiori. La Neuroipofisi ha invece un sistema vascolare tipico costituito da arterie-capillari-vene, ed è alimentato dalle arterie ipofisarie inferiori. Le arterie ipofisarie originano da rami collaterali del sifone carotideo: rami meningo-ipofisari (Fig. 3).

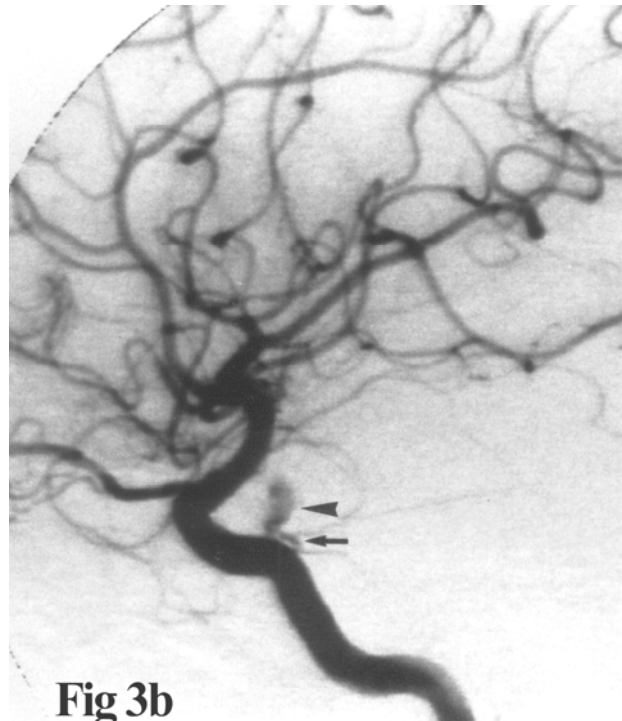
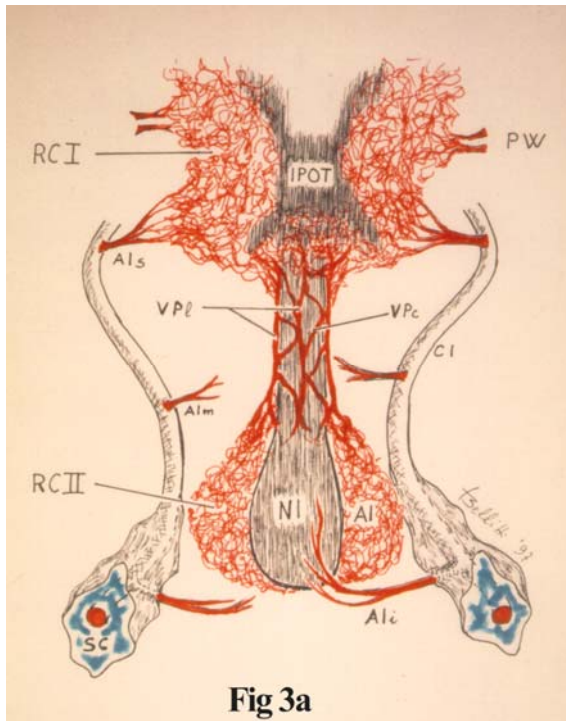


Fig. 3 Schema di vascolarizzazione dell'Ipofisi (visione posteriore): **A)** RCI = rete capillare primaria; IPOT = ipotalamo; PW = poligono del Willis; AIs = arterie ipofisarie superiori; VPI = vene portali lunghe; VPC = vene portali corte; AIm = arterie ipofisarie medie; CI = carotide interna; RCII = rete capillare secondaria; AI = adenoipofisi; NI = neuroipofisi; AII = arterie ipofisarie inferiori; SC = seno cavernoso. **B)** Angiogramma con sottrazione d'immagine digitale (DSA) in fase arteriosa con iniezione di mdc in arteria (a.) Carotide Interna CI in proiezione LL: freccia = tronco meningo-ipofisario; testa di freccia = blush della regione sellare.

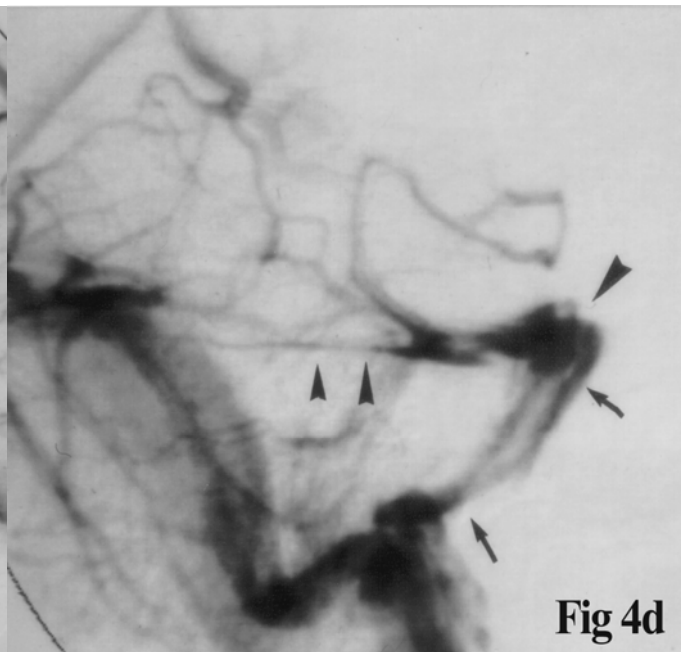
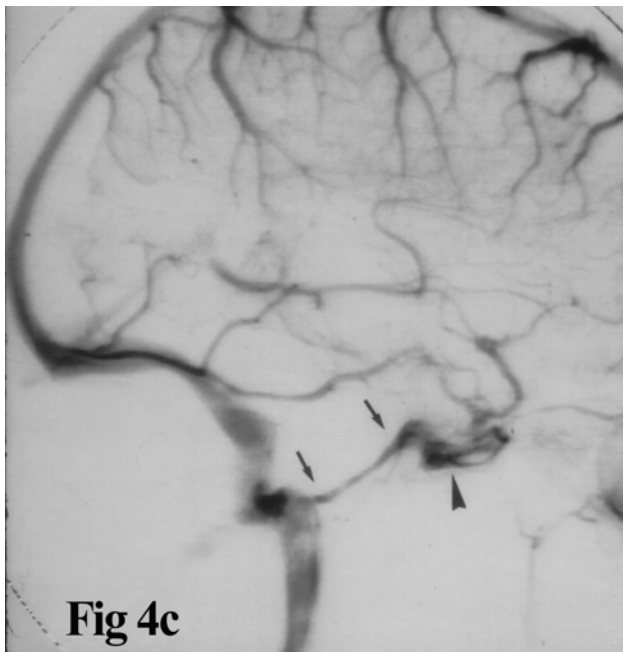
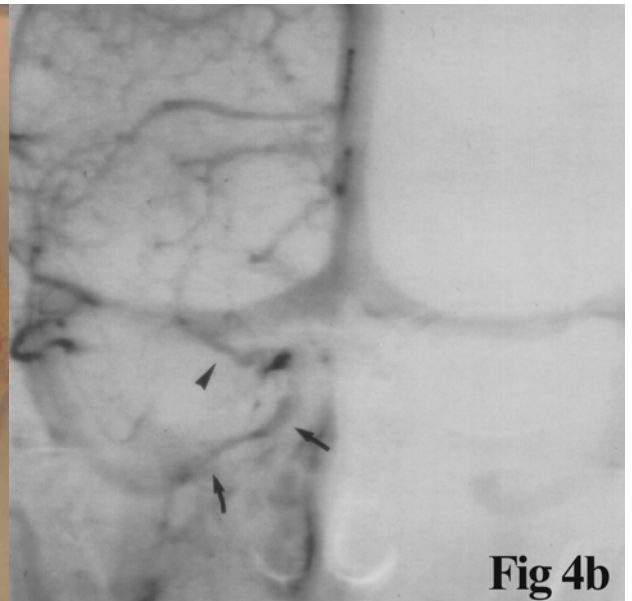
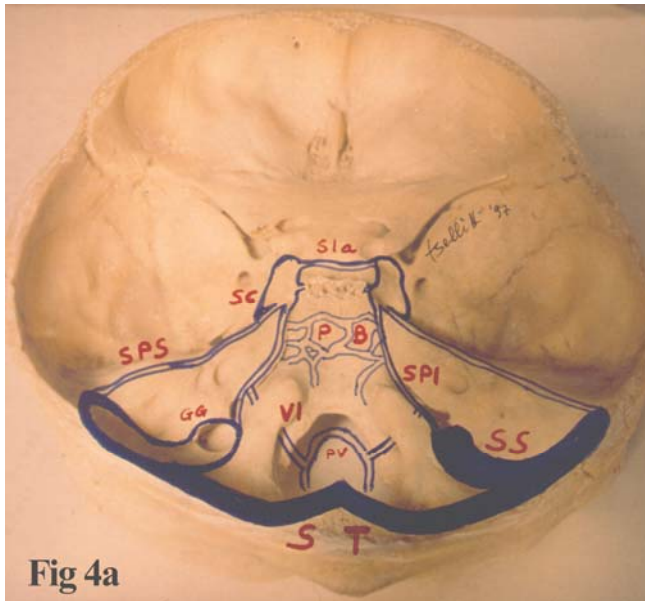


Fig. 4. Schema delle principali vie di scarico del sangue venoso ipofisario d'interesse nel cateterismo dei SPI A) e angiogramma DSA in fase venosa B) C) e D).

A) SC = Seno Cavernoso; **Sia** = Seno Intercavernoso anteriore; **SPS** = Seno Petroso Superiore; **SPI** = Seno Petroso Inferiore; **PB** = Plesso Basilare; **VI** = Vena dell'Ipoglosso; **GG** = Golfo della Giugulare; **SS** = Seno sigmoideo; **PV** = Plesso Vertebrale; **ST** = Seno Trasverso.

B) iniezione di mdc in a. Carotide Comune (CC), proiezione PA;

C) iniezione in a. CI, proiezione LL;

D) iniezione in a. Vertebrale, proiezione LL.

Doppia freccia = SPI; doppia testa di freccia piccola = SPS; Testa di freccia grande = SC.

Tecnica, Metodica e Materiali:

Vi sono in uso due tecniche operative per il prelievo di sangue dai seni petrosi inferiori, entrambe eseguite con tecnica di Seldinger e, salvo casi particolari, con paziente leggermente sedato: una prevede l'accesso al sistema venoso per via femorale bilaterale e quindi il cateterismo dei seni petrosi inferiori passando per la vena cava inferiore, superiore e la vena giugulare interna; l'altra attraverso la puntura diretta delle vene giugulari interne e quindi il cateterismo selettivo dei due seni petrosi inferiori. Quest'ultima tecnica è stata di preferenza eseguita nel nostro Servizio di Neuroradiologia fino al 1998 e scelta dal nostro gruppo medico per la possibilità di usare cateteri di lunghezza inferiore che consentono oltre ad una maggiore manovrabilità degli stessi, di rispettare meglio sia i tempi di prelievo che la quantità e concentrazione dei campioni ematici.

A questi vantaggi si contrappongono la maggiore invasività della tecnica per il paziente ed una esposizione superiore alle

radiazioni ionizzanti per l'operatore che inietta manualmente il bolo di mezzo di contrasto (mdc). Per ovviare a questi ultimi inconvenienti, dal 1998 si è preferito utilizzare la via d'accesso femorale.

Prima dell'indagine angiografica, sottoponiamo il paziente ad un esame Ecodoppler dei vasi del collo ed in particolare delle vene giugulari interne per poterne valutare, oltre all'anatomia, le dimensioni e la reattività alla manovra di Valsalva (Fig. 5). L'esame Ecodoppler è eseguito dal tsrm e/o dal medico di turno. Se all'esame ultrasonografico una od entrambe le vene giugulari interne risultano di difficile accesso diretto, si esegue il cateterismo per via venosa femorale.

La flebografia inizia posizionando il paziente supino sul lettino angiografico con uno spessore morbido sotto le spalle per facilitare l'iperestensione del capo, la puntura delle giugulari interne e la proiezione radiografica per le acquisizioni delle immagini angiografiche (Fig. 6).

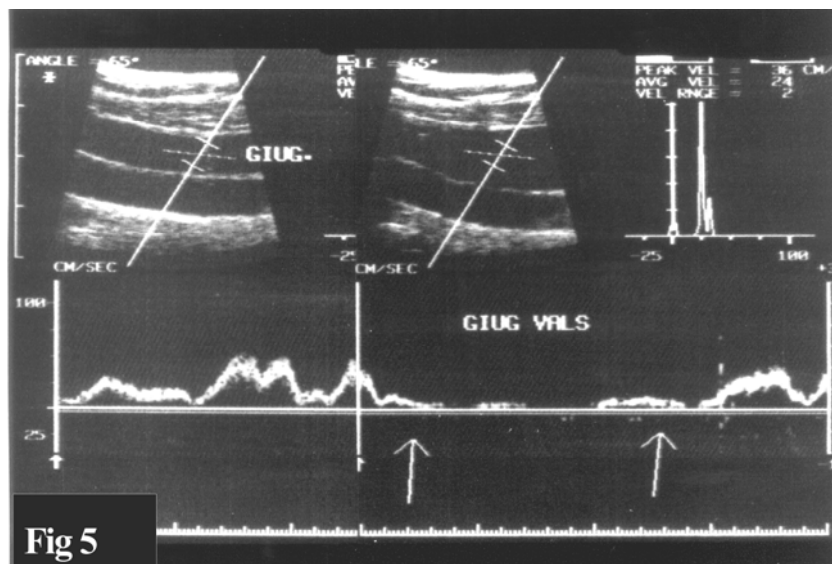


Fig. 5. Fotomontaggio di 2 immagini di ecodoppler della vena giugulare interna il cui grafico flussimetrico mostra (freccie) il test funzionale con la manovra di Valsalva.

L'iniezione del mdc è propedeutico all'esatto posizionamento del catetere nel seno petroso inferiore.

Le sequenze usate, in proiezione Submento-Vertice, sono di due frames/sec per circa 3-5 secondi dopo l'iniezione manuale del bolo di mdc che deve opacizzare, oltre al seno petroso inferiore e cavernoso di quel lato, anche i controlaterali. L'indagine è eseguita bilateralmente utilizzando mdc iodato idrosolubile non ionico (concentrazione 300 mg/ml) in quantità di 2-4 cc diluito con circa il 30 % di soluzione fisiologica ed iniettato attraverso un catetere 5f, lungo circa 30 cm, con estremo distale curvato a 45° senza fori laterali. Alla estremità prossimale del catetere è collegato un rubinetto a 3 vie, una delle quali è utilizzata per il prelievo dei

campioni di sangue, la seconda è collegata alla "sacca di lavaggio" contenente soluzione fisiologica con 5000 U/l di eparina e la terza è raccordata al catetere.

Una volta verificato il corretto posizionamento dei cateteri nei seni petrosi inferiori (Fig. 7), al passaggio dal tratto orizzontale a quello verticale degli stessi (cranialmente rispetto alla vena dell'ipoglosso), si eseguono prelievi di sangue venoso dagli stessi e da una vena periferica (preferibilmente la vena femorale che, per le sue dimensioni, facilita il prelievo ed è meno a rischio di collasso), in condizioni basali (due prelievi ravvicinati) e dopo somministrazione per via periferica di oCRH (Corticotropin Releasing Hormone ovino sintetico: circa 100 µg) al fine di stimolare la produzione di ACTH da parte dell'Ipofisi.



Fig. 6. Posizionamento del paziente e del sistema tubo radiogeno-detettori.

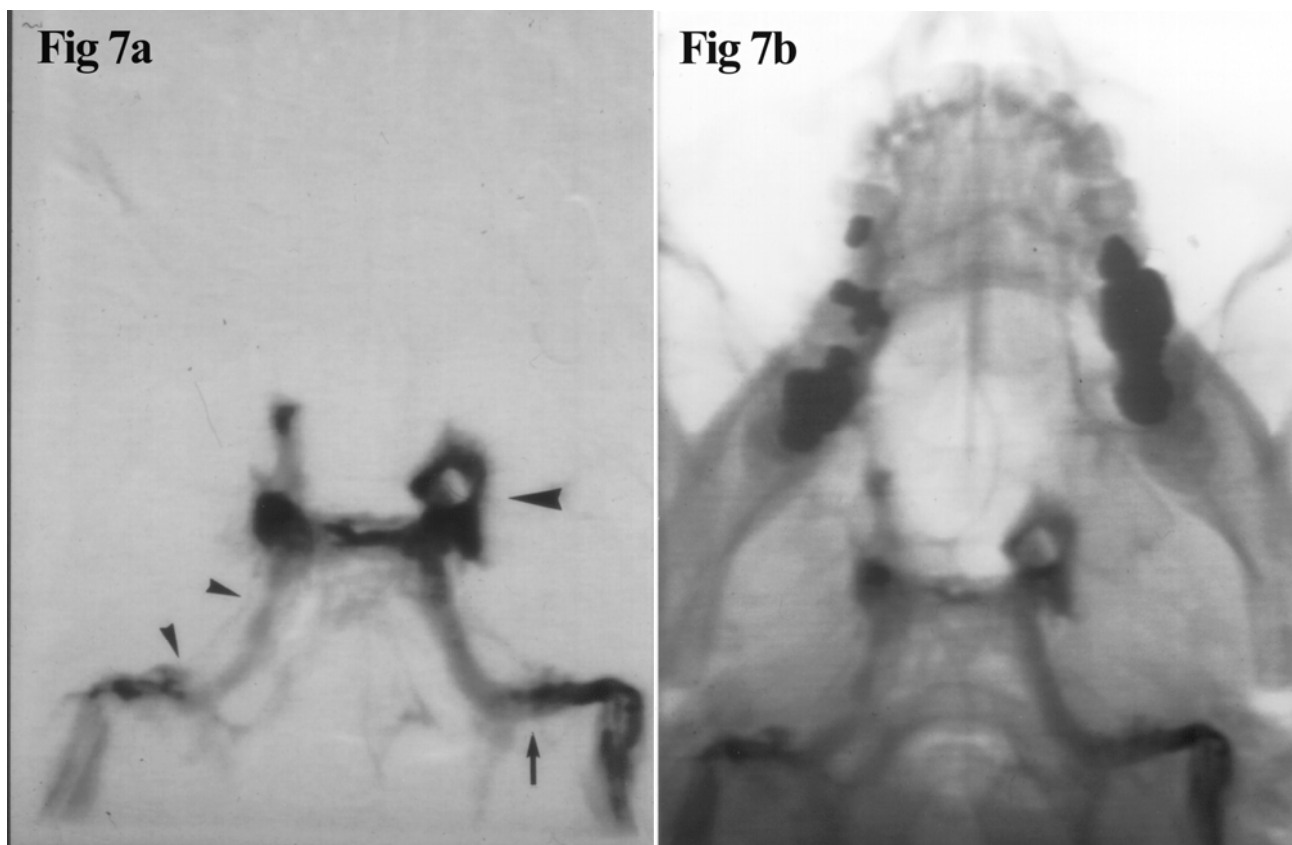


Fig. 7. Flebogramma DSA dei Seni Petrosi Inferiori per lo studio dei microadenomi ACTH-secrnenti (morbo di Cushing). **A)** Iniezione del m.d.c. nel SPI di sinistra durante la fase di studio per il corretto posizionamento del catetere: freccia = punta del catetere; teste di freccia piccole = SPI; testa di freccia grande = SC. **B)** Immagine A) con LandmarK = 40% (sottrazione d'immagine al 60%).

I prelievi di sangue, dopo somministrazione di oCRH, vengono eseguiti ad 1, 3, 5 e 10 min. I successivi dosaggi ormonali nei campioni di sangue prelevati, consentono di dimostrare un eventuale gradiente di concentrazione di ACTH fra centro e periferia (Cushing ipofisario) e destro/sinistro. Nel primo caso è possibile escludere la sede ectopica dell'ipersecrezione ormonale, nel secondo si individua il lato dell'Ipofisi con attività secretrice anomala. Si ritiene significativo un gradiente di almeno 2:1 nel dosaggio basale, e di almeno 3:1 in quello dopo stimolazione (Tab. I e Tab. II). Lo stimolo con oCRH esalta le differenze fra centro e periferia in caso di adenoma ipofisario, che mantiene una parziale sensibilità alla stimolazione, mentre non modifica la secrezione di ACTH in presenza di una sede extraipofisaria di ipersecrezione ormonale. In questo caso non

vi sarà comunque alcuna differenza di concentrazione fra centro (l'ipofisi non produce) e periferia. Con queste informazioni la terapia chirurgica è facilitata.

Aspetti Anestesiologici (a cura della Dott.ssa Rita IMENEO):

L'esame è eseguito, così come tutte le altre indagini angiografiche, in campo sterile e con l'assistenza costante del medico anestesista. Gli aspetti anestesiologici più importanti da tenere presente durante l'esecuzione della flebografia sono i seguenti:

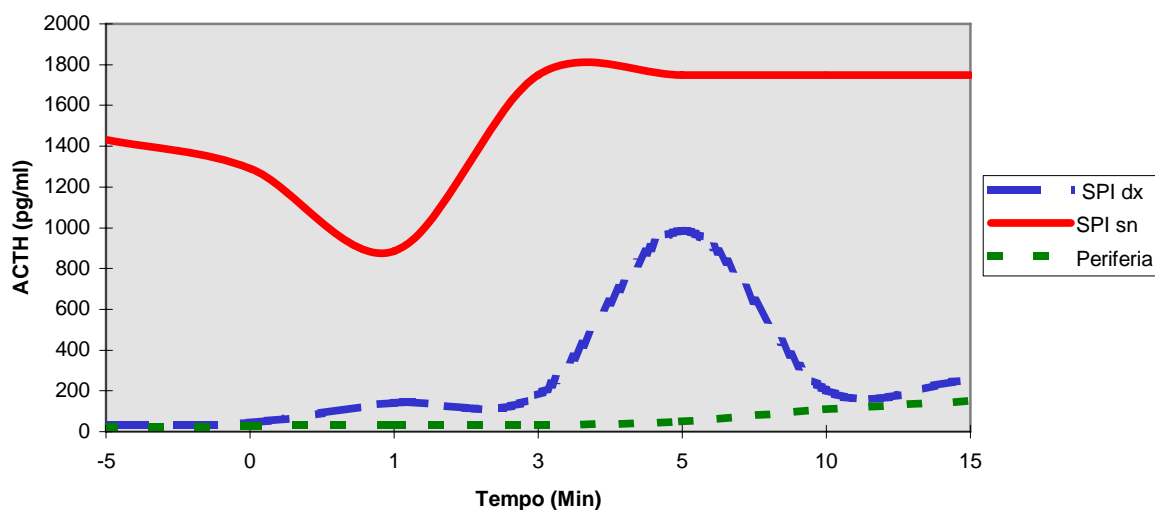
- Visita anestesiologica preventiva per ricercare eventuali difficoltà o controindicazioni all'intubazione del paziente che in questi casi può presentare, visto la particolare patologia endocrina,

Tab. I:

CATETERISMO SELETTIVO DEI SENI PETROSI INFERIORI (SPI)

ACTH (pg/ml)

Min	SPI dx	SPI sn	Periferia	Centr/Perif	sn/dx
-5	33	1432	22	<u>65</u>	<u>43</u>
0	44	1289	28	46	29
1	140	885	34	26	6,3
3	180	1750	30	<u>58</u>	<u>9,7</u>
5	985	1750	50	35	1,8
10	203	1750	110	16	8,6
15	256	1750	150	12	6,8



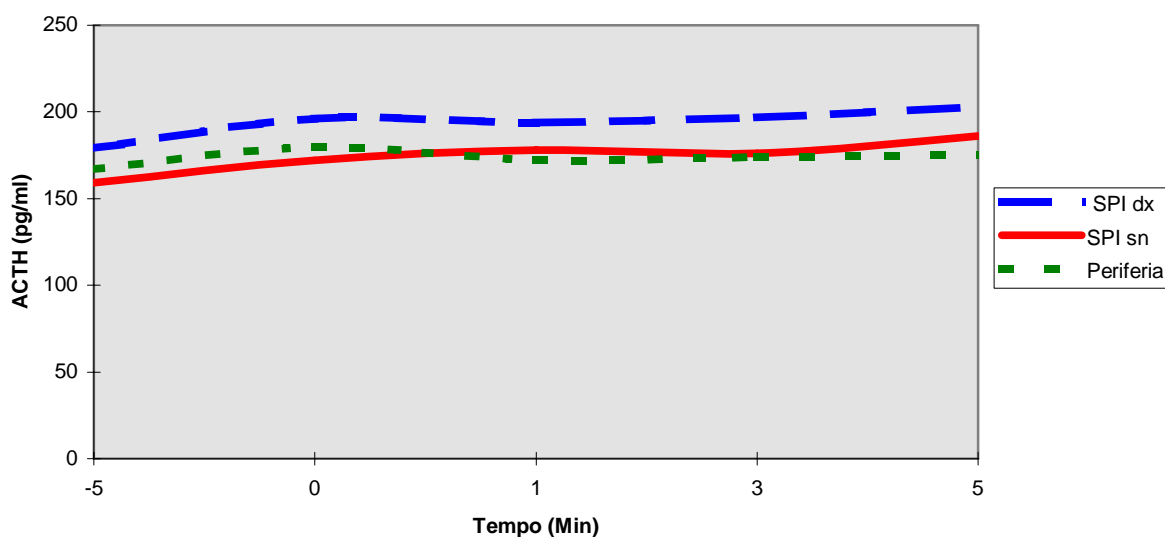
Tab. I - Il risultato dell'esame conferma l'origine ipofisaria e suggerisce la localizzazione a sinistra dell'adenoma. L'intervento ha confermato il dato e la paziente è divenuta iposurrenalica nel post-operatorio (guarita). Sotto: rappresentazione grafica della variazione di concentrazione di ACTH (pg/ml) nei due SPI ed in periferia.

Tab. II:

CATETERISMO DEI SENI PETROSI INFERIORI (SPI)

ACTH (pg/ml)

Min	SPI dx	SPI sn	Periferia	Centr/Perif	sn/dx
-5	179	159	167	~ 1	~ 1
0	196	172	180	~ 1	~ 1
1	194	178	172	~ 1	~ 1
3	197	176	174	~ 1	~ 1
5	203	186	175	~ 1	~ 1
10	201	196	-	-	~ 1



Tab. II - I risultati sono suggestivi per una sindrome di Cushing ectopica. La scintigrafia con octreotide marcato con 111-In, ha evidenziato un focolaio di captazione polmonare in corrispondenza di una massa vista alla RM (\emptyset 1.5cm). La paziente è stata operata con reperto di carcinomide bronchiale. Sotto: rappresentazione grafica della variazione di concentrazione di ACTH (pg/ml) nei due SPI ed in periferia.

ipertensione, diabete, alterazioni coagulative, fragilità delle pareti vasali, ipopotassiemia ed aumentata suscettibilità alle infezioni.

- Valutazione degli esami strumentali quali la radiografia del torace e l'elettrocardiogramma (ECG) per valutare le vie respiratorie, le manifestazioni di ipertensione, le aritmie e scompenso cardiaco.

- In fase d'esecuzione dell'esame è fondamentale un accurato monitoraggio con ECG, rilevazione automatica della pressione arteriosa in cruenta e della saturazione in ossigeno.

- E' opportuno avere sempre pronto un adeguato accesso venoso per la pronta somministrazione di farmaci. Attraverso questa via si esegue, dopo un accurato lavaggio, il prelievo periferico di sangue allo scopo d'ottenere il successivo dosaggio

ormonale. La somministrazione di oCRH avviene attraverso questa stessa via venosa. A questo proposito è opportuno mettere in evidenza che è assolutamente controindicata la somministrazione di cortisonici che potrebbero falsare la concentrazione di ACTH.

- Il monitoraggio del paziente ed il mantenimento dell'anestesia, proseguono come per tutti gli altri esami angiografici..

Risultati:

Nel nostro servizio sono stati eseguiti 32 cateterismi dei Seni Petrosi inferiori in circa 8 anni (fino al 1999 compreso): in tutti i casi l'indagine è stata dirimente per la condotta terapeutica.

Francesco Paolo SELLITTI

Dip. Neuroscienze – Sez. Neuroradiologia - Università degli Studi di Torino

Via Cherasco, 15 - 10126 Torino (Ita)

Tel. (+39) 011 633 5959 - Fax. 011 696 5009

e-mail: francescopaolo.sellitti@unito.it

BIBLIOGRAFIA:

- 1) G. Chiarugi; Istituzioni di Anatomia dell'Uomo - vol.IV, Società Editrice Libreria 1963.
- 2) P. Felig, J.D. Baxter, A.E. Broadus, L.A. Frohman; Endocrinologia e Metabolismo II ed. Mc Grow-Hill Libri Italia.
- 3) P. Marrama e A. Angeli; Manuale di Endocrinologia, Masson Ed. 1992.
- 4) Nieuwenhuys, Voogd e Van Huijzen; Sistema Nervoso Centrale - Testo Atlante, Piccin Editore - Padova, 1980.
- 5) J.L. Doppman; Inferior Petrosal Sinuses Sampling: Origins, History and Personal Experience with Over 500 Cases - Rivista di Neuroradiologia, vol. 7:17-26, 1994.
- 6) F. Calzoni; I Prelievi Venosi nella Sindrome di Cushing: Considerazioni Anatomiche ed Aspetti Metodologici - Rivista di Neuroradiologia, vol. 7: 81-95, 1994.