

**Cateterismo de los senos petrosos inferiores, la técnica gold estándar en el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.**



- **Autores: Luis Ángel Rubio Romero, Ion Labayen Azparren, Juan Jose Fondevila Monso, Mercedes López Ferreras, Zuriñe Cobo Tabar**

**Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo (Vizcaya, España).**

## Conceptos generales:

**Hipercortisolismo** (Sd. Cushing): síndrome clínico multisistémico causado por la exposición a un exceso de glucocorticoides. Conlleva un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Los **síntomas más frecuentes** son la ganancia ponderal inexplicada, cambios menstruales, hipertensión de nuevo inicio, intolerancia a la glucosa, alteraciones cutáneas (hirsutismo, equimosis, estrías...), alteración en el metabolismo del calcio y alteraciones en la distribución de la grasa corporal.

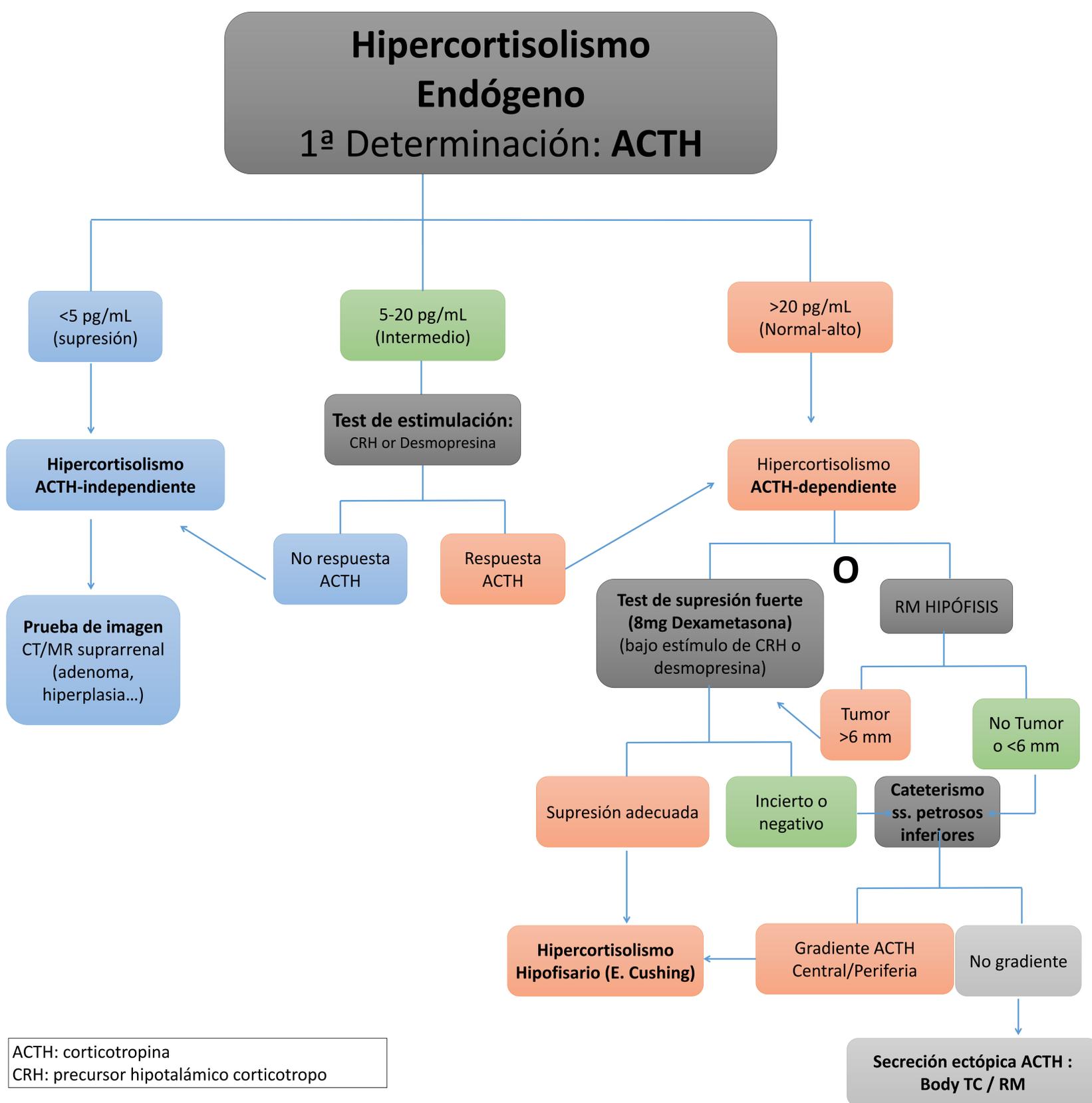
En la práctica clínica se realiza **despistaje de hipercortisolismo** ante hallazgos *inusuales para edad de los pacientes* (osteoporosis o hipertensión de nuevo inicio o resistente al tratamiento en adultos jóvenes) alteraciones cutáneas, musculares o vasculares progresivas así como ante la detección de incidentalomas suprarrenales en función de su tamaño y características.

En los países desarrollados la causa más frecuente es la **iatrogénica**. La administración de glucocorticoides debe ser excluida, tanto en los tratamientos prescritos como otras posibles fuentes exógenas.

Dentro del diagnóstico diferencial de las **causas endógenas** de hipercortisolismo se diferencian las causas *ACTH-dependientes* de las *ACTH-independientes*, siendo el origen hipofisario (**Enfermedad de Cushing**) la etiología más frecuente.

*Update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrin 2015; 173:M33*

# Algoritmo diagnóstico:



El **algoritmo diagnóstico** sugerido en las guías clínicas disponibles se basa mayoritariamente en el resultados analíticos en sangre periférica.

El **papel de la imagen** consiste en localizar la patología, bien sea en las glándulas suprarrenales (TC o RM) o en la región selar, donde la resonancia magnética es la técnica de elección.

La **RM de hipófisis** tiene una *sensibilidad* estimada cercana al 50% para tumores hipofisarios, sobretodo en aquellos que son menores a 6 mm de diámetro. Además en población general se pueden encontrar hasta en un 10% de los casos anomalías hipofisarias.

El **cateterismo de los senos petrosos inferiores (CSPI)** es una técnica diagnóstica mínimamente invasiva que debería considerarse para el diagnóstico de hipercortisolismos ACTH dependientes con sospecha de origen hipofisario, pero donde no se han evidenciado alteraciones selares en las pruebas de imagen.

## Descripción de la técnica:

El **seno petroso inferior (SPI)** es la primera estructura lo suficientemente segura para su cateterización, que recibe drenaje venoso directo del seno cavernoso, y por ello indirectamente del sistema porta hipofisario.

La **hipótesis diagnóstica** se basa en que los niveles de ACTH centrales, obtenidos en el IPS, serán más elevados a los obtenidos en sangre periférica en la Enfermedad de Cushing.

En nuestro centro se realiza **acceso venoso femoral percutáneo bilateral** con técnica Seldinger, y posteriormente, bajo control radioscópico, se realiza cateterismo selectivo y bilateral y simétrico de ambos SPI.

En manos expertas, se consigue una tasa de cateterización superior al 90% de los casos.

Se realizan **determinaciones** simultáneas de los niveles de ACTH de cada seno petroso inferior y en sangre periférico antes y después de la administración de CRH. Las determinaciones post-estimulación se realizan a los 3, 5 y 10 minutos.

Las muestras se recoge y mantiene en viales refrigerados con EDTA y deben ser procesados dentro de la primera hora

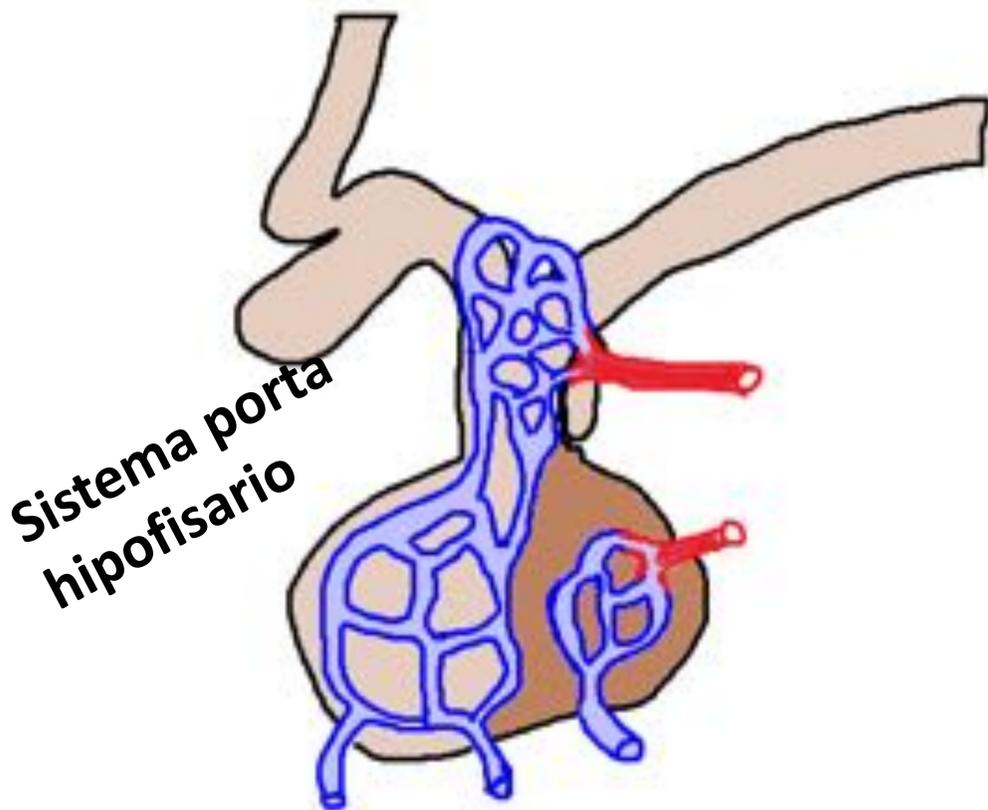
El procedimiento tiene una **duración** habitualmente entre 60-90 minutos, siendo el factor más condicionante la dificultad en el acceso al IPS.

Posteriormente el paciente permanece en reposo absoluto en cama entre 2-4 horas previo a su **alta hospitalaria** (en ausencia de complicaciones).

## Indicaciones:

- No existen clara evidencia ni recomendaciones definidas sobre la indicación concreta del CSPI, siendo varias las estrategias aceptadas en función del escenario clínico, disponibilidad de recursos o preferencias del paciente.
- Generalmente el CSPI se realiza en los caos **de sospecha de enfermedad de Cushing sin** confirmación por prueba de imagen de patología selar y con resultado dudoso o negativo del test de 8 mg de dexametasona.
- Otras posibles indicaciones serían la evaluación en pacientes tras hipofisectomía total o parcial sin mejoría clínica o analítica, así como en la evaluación ante recidiva bioquímica.
- No se recomienda su realización de forma sistemática previo a la cirugía hipofisaria para el estudio de la **lateralidad**.

## Vascularización de la región hipofisaria



**Venas hipofisarias**  
(tributarias del seno cavernoso)

### Arteria/s hipofisarias superiores

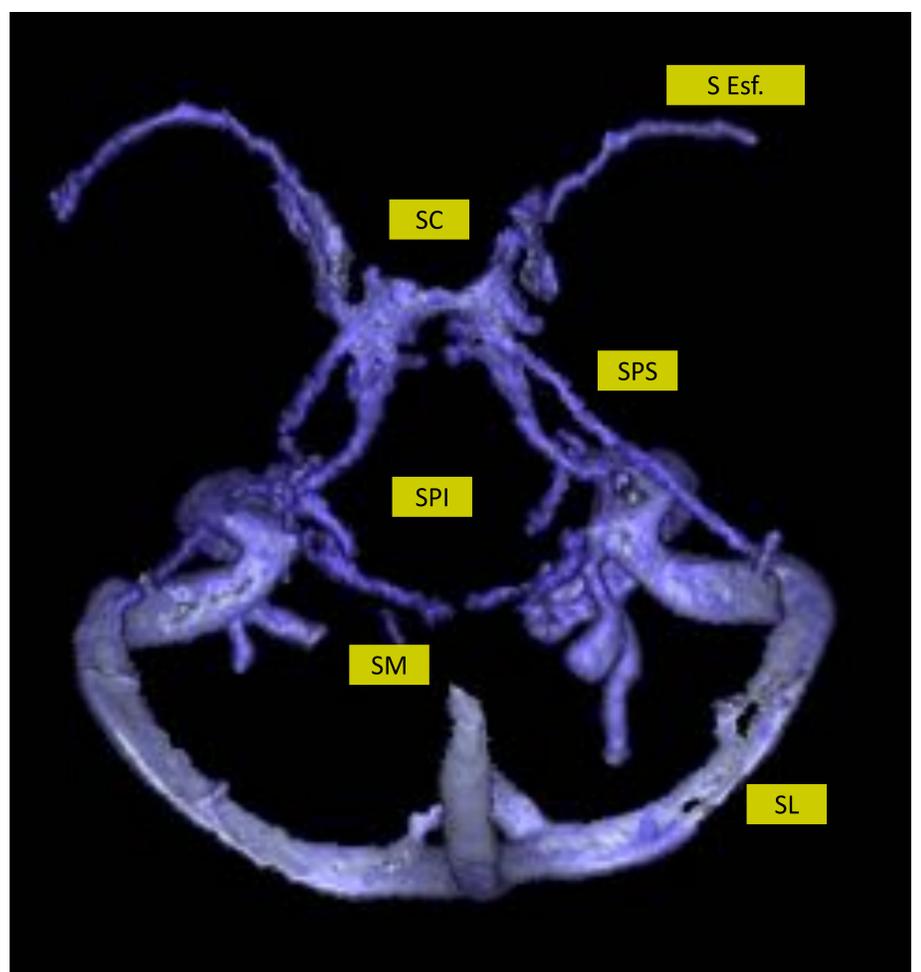
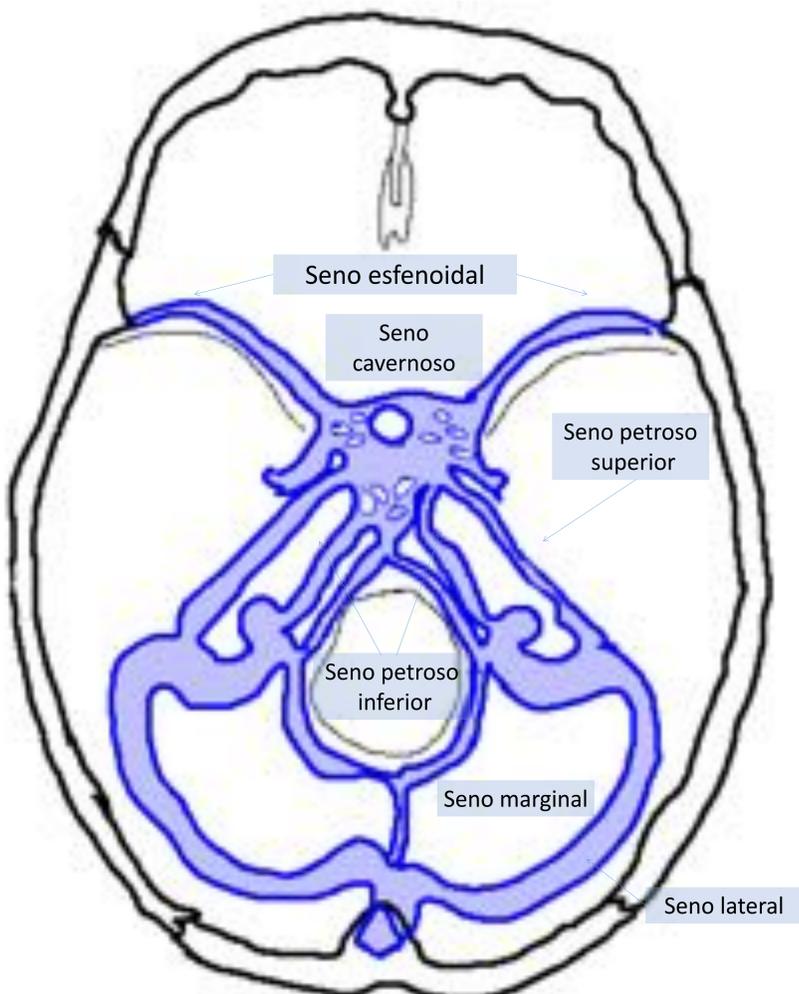
- Se originan en C6 o en arterias cerebrales posteriores.
- Aportan al quiasma, porción anterior glandular y tallo hipofisario siendo la principal aferencia del sistema porta.

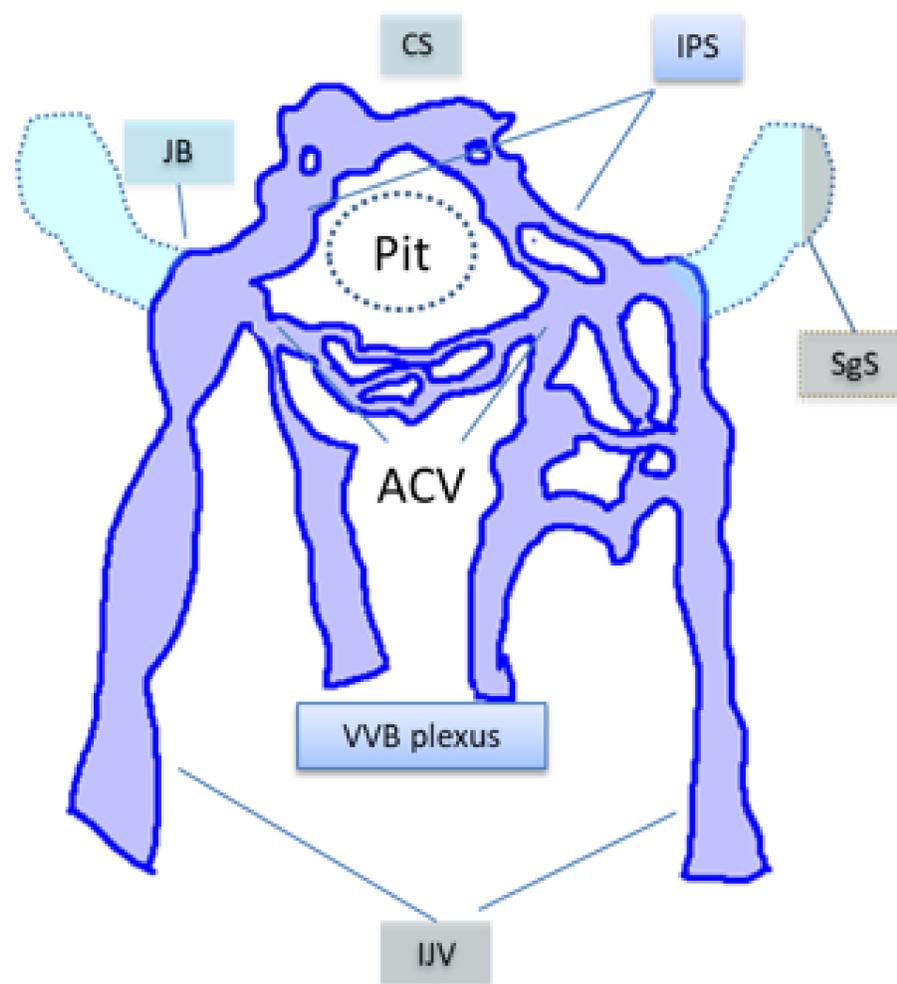
### Arteria/s hipofisarias inferiores

- Origen del tronco meningohipofisario (C4)
- Aportan principalmente a la porción posterior glandular y al tallo, contribuyendo al sistema porta.

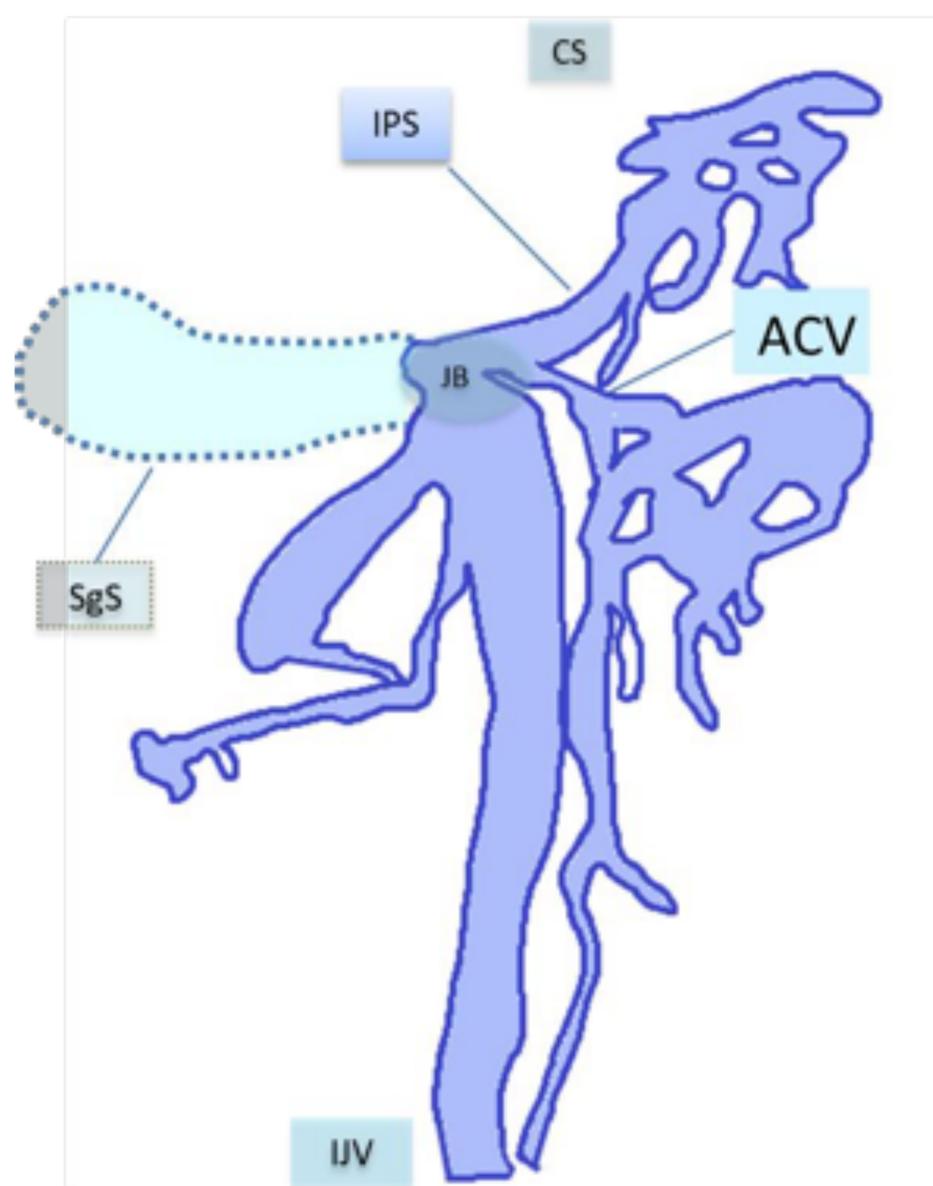
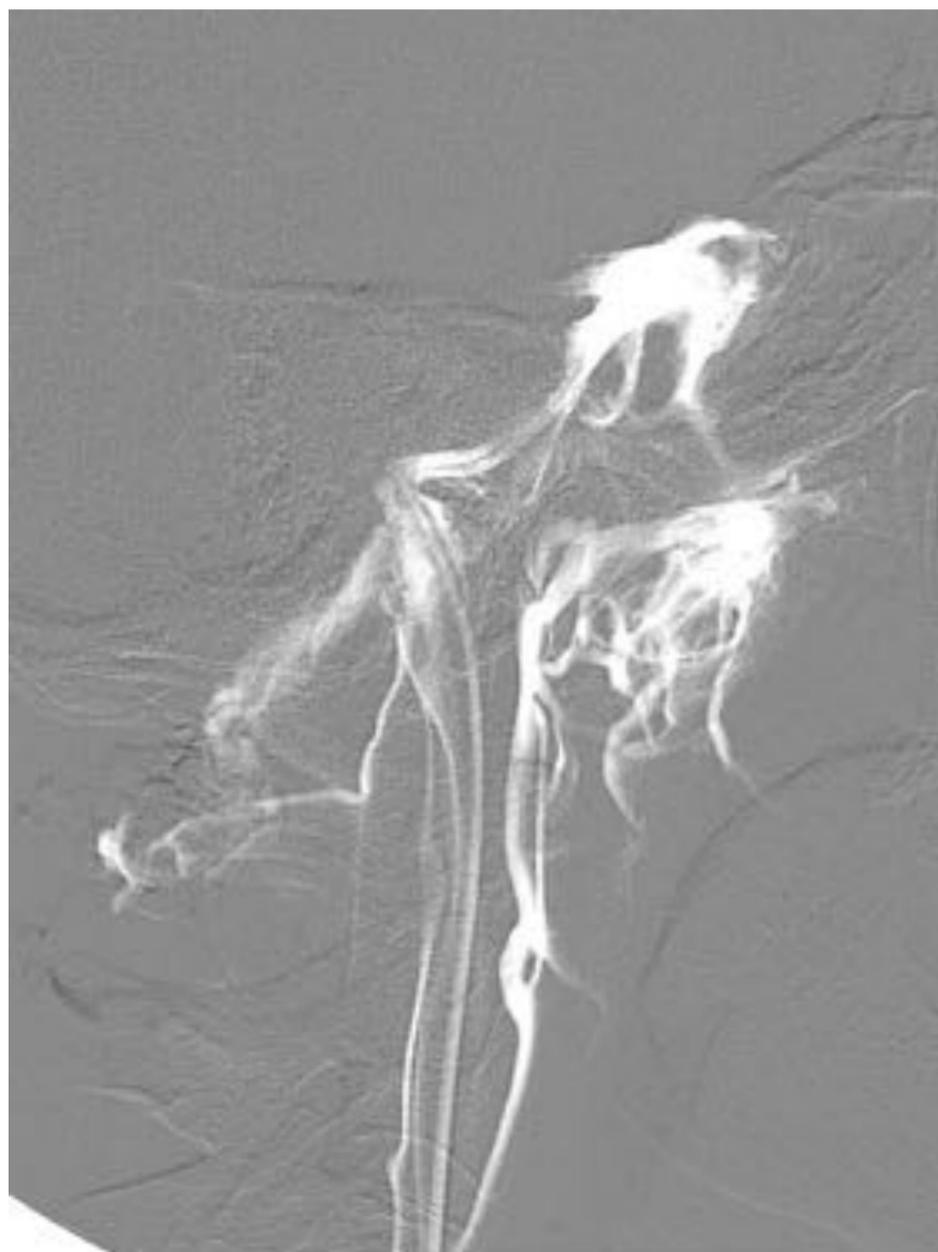
### Sistema porta hipofisario:

Red capilar que conecta el hipotálamo con la adenohipófisis. Los capilares son fenestrados con la consecuente alta permeabilidad que permite el intercambio rápido de hormonas entre ambas estructuras.





CS: Seno cavernoso  
 IPS: Seno petroso inferior  
 ACV: Agujero condilar anterior  
 IJV: Vena yugular interna  
 VVB: Plexo Vertebrobasilar  
 TS: Seno transverso  
 SgS: Seno sigmoide  
 JB: Bulbo yugular



## Criterios diagnósticos:

- Según los criterios de Oldfield et al, un **gradiente central/periférico superior a 2** en condiciones basales o **superior a 3** en cualquier momento tras la administración de CRH se considera altamente sugestivo de secreción hipofisaria.
- Ratio intersinusal sugiere la lateralización de la lesión, con valores de corte  $\geq 1,4$  en reposo.

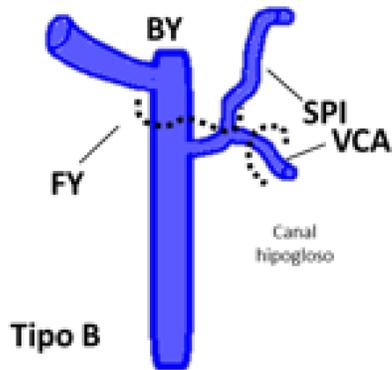
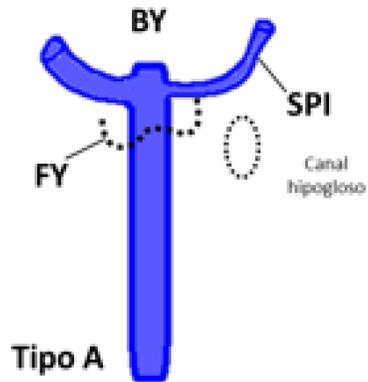
## Falsos negativos:

- La presencia de **variantes anatómicas** uni o bilaterales es la causa más frecuente de falsos negativos.
- También hay que considerar la ausencia de estimulación efectiva durante la prueba o la presencia de variaciones en el patrón de secreción de la lesión, por lo que en casos seleccionados se podría considerar reducir el umbral diagnóstico.
- La **probabilidad pretest** de la causa hipofisaria es lo suficientemente alta como para justificar exploración neuroquirúrgica, siendo en todo caso el CSPI un test complementario

## Falsos positivos:

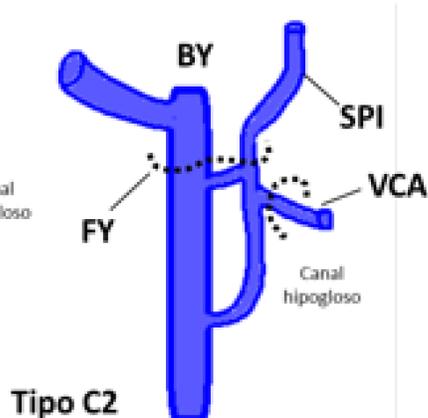
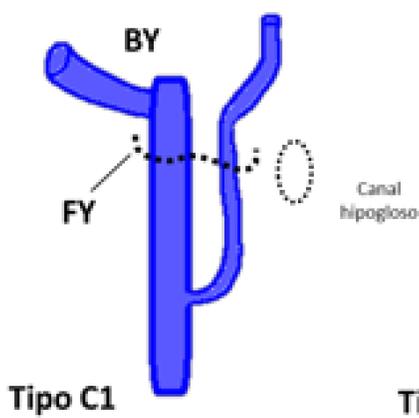
- La especificidad del test se estima entre el 90 y 95%
- En la mayor parte de los casos, no se llega a una explicación de los falsos positivos tras cirugía. Se plantean como hipótesis:
  - Tumores secretores de ACTH y/o CRG extrapituitarios
  - Tumores cercanos a la glandula pituitaria (estesioneuroblastoma, adenoma pituitario ectóico del seno esfenoida....)
  - Estados de hipercortisolismo intermitente con determinación durante eucortisolemia....

## Variantes favorables:



**Tipo A (≈1%).**  
El SPI drena al Bulbo yugular

**Tipo B (≈ 35%).**  
El SPI drena extracranealmente a la vena yugular interna a la altura de canal hipogloso. Anastomosis with plexo VVB mediante agujero condilar anterior.



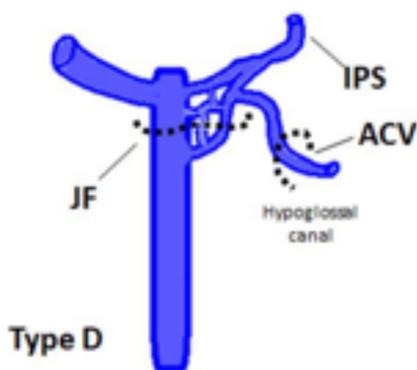
**Tipo C (≈ 37%).**  
EL SPI drena a la VY extracraneal por debajo del agujero condilar.

**C1:** Single route

**C2:** rutas superiores alternativas.

Mitsubishi et al.

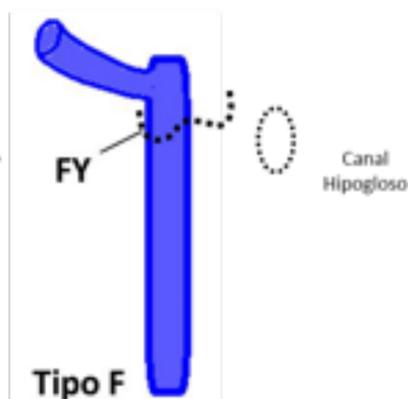
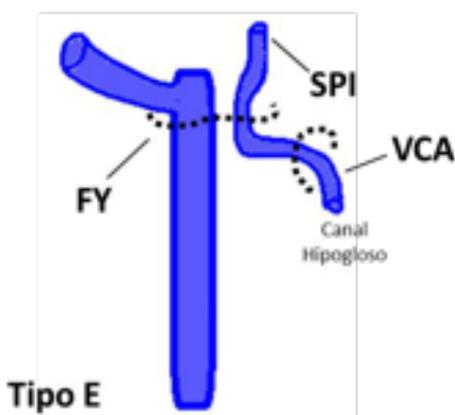
## Variantes desfavorables:



**Tipo D D (≈5%).**  
SPI plexiforme con múltiples conexiones

**Tipo E (≈ 3%).**  
El SPI drena directamente en plexo vertebrobasilar sin conexión con yugular interna

**Tipo F (≈ 17%).**  
El SPI está ausente



Mitsubishi et al.

- No resulta posible análisis de la anatomía vascular previa a la intervención.
- En caso de dificultad técnica en cateterización o incapacidad de la misma por no disponer de medios técnicos se puede realizar muestreo en **vena yugular interna bilateral** o **cateterización desde contralateral** en los casos de variantes unilaterales.



## La experiencia en nuestro centro:

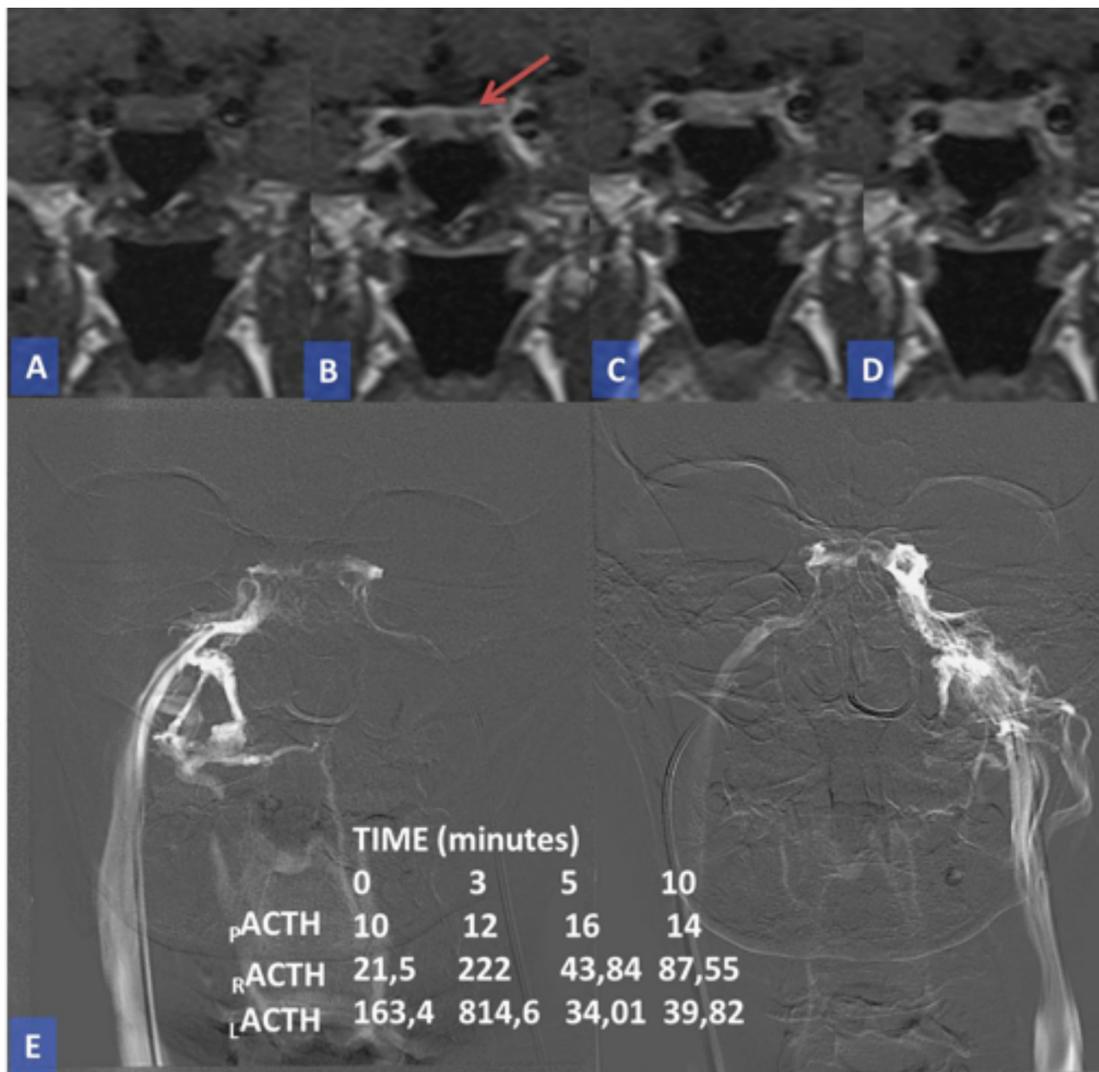
- Se realizó una revisión retrospectiva de 69 pacientes con síndrome de Cushing de origen confirmado durante los últimos 20 años, mediante una combinación de CSPI, RM hipofisaria y test de supresión.
- El origen hipofisario se diagnosticó en 53pacientes (con histología de adenoma hipofisario o normalización de los niveles de cortisol tras hipofisectomía).
- El origen extrahipofisario se confirmó en 16 de los pacientes.
- La tasa de cateterización fue del 100%
- Como complicación únicamente cabe mencionar un único episodio de taquicardia supraventricular autolimitada.

	Sensibilidad	IC 95%	Especificidad	IC 95%
CSPI	94,1% (16/17)	80-100%	100% (1/1)	50-100%
RM <sup>1</sup>	58,4% (31/53)	44,3-72,7%	100% (16/16)	96,9-100%
Test Supresion <sup>2</sup>	73,5% (36/49)	60,1-86,5	100% (16/16)	96,9-100%

1.Resultado positivo con lesión hipofisaria  $\geq 6$  mm

2.Resultado positivo con reducción de los niveles de  $\geq 70\%$  sobre el basal.

## Caso clínico ejemplo:

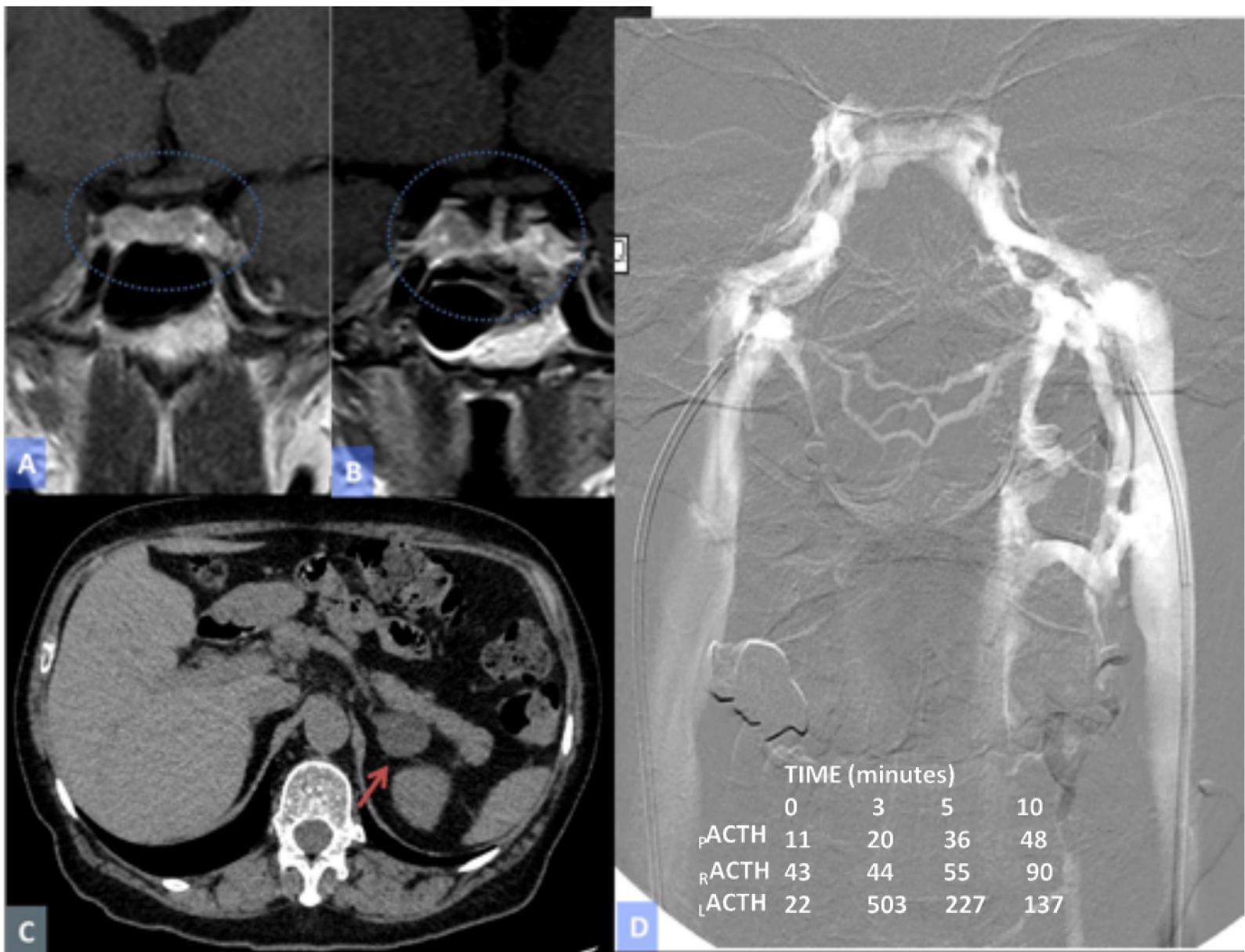


Paciente con hipercortisolismo de causa endógena.

Test de supresión con resultado incierto.

En RM se aprecia asimetría focal hipofisaria izquierda, con hipoperfusión en secuencias dinámicas (B), que se confirma posteriormente durante el cateterismo (E), presentando ratio ACT central/periférico >2. Confirmación histológica de micradenoma hipofisario.

## Caso clínico ejemplo:



Paciente con antecedentes de cirugía transesfenoidal por microadenoma hipofisario productor de ACTH (A imagen prequirúrgica). Recidiva bioquímica y clínica de hipercortisolismo con diagnóstico de incidentaloma suprarrenal en TC body (C). En RM (B) imagen dudosa en margen glandular derecho. El cateterismo de senos petrosos (D) demuestra gradiente positivo tanto en basal como tras administración de CRH. Posteriormente confirmación histológica.

## Conclusiones:

- El **hipercortisolismo** es una importante fuente de morbilidad en nuestro medio clínico. Una vez han sido descartadas las causas exógenas, la enfermedad de Cushing (origen hipofisario ACTH-dependiente) es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno.
- El **diagnóstico y localización** de la patología se consigue con la combinación de análisis y técnicas de imágenes, y en algunos casos puede precisar de la realización de cateterismo de los senos petrosos.
- El **CSPI** es una técnica segura y eficaz con alta precisión diagnóstica para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing, con una tasa muy baja de complicaciones cuando se realiza en centros experimentados.
- A pesar de su perfil de seguridad favorable, generalmente no resulta necesaria para el diagnóstico, siendo útil en los casos donde la RM y los test de supresión son equívocos o negativos.
- El **criterio diagnóstico** se basa en ratios ACTH central/periférica  $\geq 2$  en condiciones basales y  $\geq 3$  tras estimulación con CRH.
- El **conocimiento de la anatomía venosa** es esencial para conseguir una cateterización adecuada de los senos petrosos inferiores, así como para detectar variantes anatómicas que podrían disminuir la sensibilidad de la prueba o presentar riesgo de complicación.
- Un **abordaje multidisciplinar** coordinado es necesario para garantizar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para el paciente.

## Bibliografía:

- Mitsuhashi Y, Nishio A, Kawahara S. Morphologic evaluation of the caudal end of the inferior petrosal sinus using 3D rotational venography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jun-Jul;28(6):1179-84.
- Liu C, Lo JC, Dowd CF. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):478.
- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464. Epub 2015 Jul 8
- Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1525.
- Doppman JL, Chang R, Oldfield EH. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:533.
- Lefournier V, Gatta B, Martinie M. One transient neurological complication (sixth nerve palsy) in 166 consecutive inferior petrosal sinus samplings for the etiological diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3401.
- Bonelli FS, Huston J 3rd, Carpenter PC. Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:690.
- Booth GL, Redelmeier DA, Grosman H. Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2291.
- López J, Barceló B, Lucas T. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:147.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991. 325 897–905.