

VYUŽITÍ BILATERÁLNÍ KATETRIZACE SINUS PETROSUS INFERIOR PŘI DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE CUSHINGOVA SYNDROMU

MUDr. Martina MAREKOVÁ, doc. MUDr. Jaroslav CERMAN, CSc.
Katedra lékařské biochemie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové
(vedoucí: doc. MUDr. Jaroslav Cerman, CSc.)

Úvod

Cílem optimální léčby endokrinně aktivních tumorů hypofýzy je upravit endokrinopatii, odstranit hypofyzární nádor a předejít endokrinnímu deficitu s potřebou trvalé substituční hormonální terapie. Nejlepší předpoklady k dodržení těchto kritérií u většiny pacientů má selektivní adenomektomie. Neurochirurgická intervence cestou transsfenoidálního přístupu byla zavedena H. Cushingem již v roce 1932, ale i v současnosti naráží na mnoho problémů, zejména týkajících se lokalizace tumoru. Počítačová tomografie a magnetická rezonance zjednodušily vyšetřování pacientů s endokrinně aktivními tumory hypofýzy, avšak u téměř 40 % pacientů s pituitárním mikroadenomem se ani těmito technikami nepodaří tumor lokalizovat (1), nebo ani prokázat, zda vůbec tumor sídlí v tureckém sedle. Protože diferenciální diagnostika u pacientů s Cushingovým syndromem byla ve srovnání s jinými chorobami hypofýzy vždy obtížná, byly snahy o měření koncentrací hormonů v krvi ze sinus petrosus inferior nebo z jugulárních žil popsány již před mnoha lety (2, 3, 4). Vzhledem k anatomickým studiím, které vedly k závěru, že krev z pravé a levé poloviny hypofýzy se nemísí, je možné tyto metodiky použít i pro určení umístění mikroadenomů uvnitř hypofýzy (5, 6). Dosažené výsledky a popisované techniky však nebyly zpočátku příliš užitečné ani pro odlišení ektopické produkce ACTH, zejména pro nedokonalé analytické postupy stanovení hormonálních koncentrací a pro využívání unilaterálních odběrů ze sinus petrosus inferior. V současné době je ale metoda bilaterálního simultánního odběru vzorků ze sinus petrosus inferior uznávána jako jeden z nejspecifičtějších testů v diferenciální diagnostice centrálního Cushingova syndromu. Kromě toho měření hladin hormonů v těsné blízkosti hypofýzy umožňuje nový pohled na problematiku parakrinních interakcí na hypofyzární úrovni.

Anatomické studie

Anatomické studie žilního systému hypofýzy dovolují předpokládat unilaterální drenáž každé poloviny lobus anterior do ipsilaterálního kavernózního

sinu (4). Krev opouští lobus anterior velkým počtem malých hypofyzárních žil, které konvergují do sběrných hypofyzárních žil na povrchu hypofýzy, jež dále vedou laterálně, kde se připojují k ipsilaterálnímu kavernóznímu sinu. Sinus cavernosus se vyprazdňuje do sinus petrosus inferior, který vede posterokaudálně, aby se vlil do bulbos jugularis na bázi lebny. Oldfield a spol. demonstrovali pouze insignifikantní míšení krve mezi kavernózními siny cestou interkavernózních sinů a mezi oběma dolními petrosálními splavy cestou sinus venosus basilaris. Studie krevního průtoku tedy neprokázaly míšení žilní krve z obou stran předního laloku hypofýzy (6). Proto je nutné provádět odběry bilaterálně, jinak může dojít k falešně negativním výsledkům. Na druhou stranu tyto studie umožňují využít interkavernózního gradientu při rozhodování, zda odejmout pravou, či levou polovinu hypofýzy.

Žilní katetrizace obou sinus petrosus inferior se obvykle provádí z perkutánního bilaterálního femorálního přístupu. Poté, co byly katétry zavedeny do pravého a levého sinus petrosus inferior, se jejich poloha ověří vstříknutím malého množství kontrastní látky. Po odběru vzorků by měla být provedena kompletní retrográdní venografie k doložení paraselární anatomie a pozice obou katétrů.

Diferenciální diagnostika Cushingova syndromu (CS)

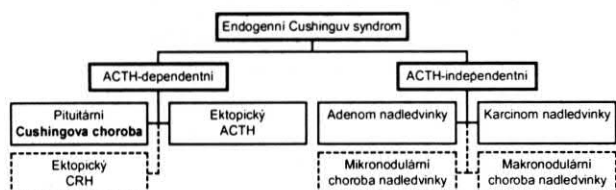
Cushingův syndrom je výsledkem prolongované expozice organismu vysokým hladinám glukokortikoidních hormonů a je jednou z podmnožin hyperkortisolismu. Příčiny CS mohou být exogenní (důsledek podávání glukokortikoidů nebo kortikotropinu) nebo endogenní (důsledek zvýšené sekrece kortisolu nebo ACTH).

Endogenní CS dělíme na ACTH-dependentní, vycházející z hypofýzy nebo ACTH-secernujících ektopických tumorů, a na ACTH-independentní, rezultující z hypersekrece kortisolu v nádoru nadledviny (viz schéma).

Rozlišení endogenního a exogenního CS nečiní zpravidla žádné potíže.

K odlišení ACTH-independentního CS postačuje stanovení plazmatické hladiny ACTH, neboť tyto stavy jsou spojeny se sníženou hladinou plazma-

tického ACTH, spolu s využitím zobrazovacích metod (CT, NMR, UZ nadledvin).



Problémem ovšem je diferenciální diagnostika ACTH-dependentního CS. Testy využívané při diferenciální diagnostice ACTH-dependentního CS můžeme rozdělit zhruba na tři skupiny:

- testy studující integritu glukokortikoidní zpětné vazby v ose hypotalamus-hypofýza-nadledvinka
- zobrazovací techniky
- katetrizační studie

Biochemické testy

Do první kategorie zahrnujeme dexamethasonový supresní test, metyraponový test a CRH-stimulační test.

Zhruba 85 % pacientů s centrálním Cushingovým syndromem (CCS) reaguje v průběhu standardního dexamethasonového supresního testu poklesem hladiny 17-hydroxysteroidů v moči, zatímco pouze 10 % pacientů s ektopickou produkcí ACTH reaguje tímto způsobem.

Standardní metyraponový test je rovněž užitečný - 80 % pacientů s CCS jeví normální nebo zvýšenou odpověď na metyrapon, většina pacientů s ektopickou produkcí ACTH tímto způsobem ne-reaguje.

Stimulační CRH test má ještě lepší výsledky než dexamethasonový supresní test. Z pacientů s CCS reaguje na podání CRH 85 % vzestupem plazmatických hladin ACTH a kortisolu, zatímco u více než 95 % pacientů s ektopickou produkcí ACTH k žádnému vzestupu nedojde (7).

Zobrazovací metody

Do této kategorie zahrnujeme RTG sella turcica, CT a NMR hypofýzy a CT, NMR a UZ břicha a hrudníku. Více než 95 % ACTH-produkujících tumorů hypofýzy jsou mikroadenomy s průměrem menším než 7 mm. Prostý RTG snímek sella turcica je proto u většiny pacientů normální, neboť pouze méně než 10 % má nádor velký natolik, aby způsobil takto detekovatelné změny. Při CT se podaří identifikovat zhruba 30 % hypofyzárních ACTH-produkujících tumorů. Nejlepších výsledků dosahuje NMR, která je schopna detekovat 50 % hypofyzárních ACTH-produkujících tumorů. Detekce ektopických ACTH-produkujících tumorů zobrazova-

cími technikami také není příliš úspěšná - až 30 % těchto afekcí je radiologicky okultních (7).

Využití katetrizace sinus petrosus inferior při diferenciální diagnostice Cushingova syndromu

Klinické, biochemické i radiografické známky ektopického ACTH-dependentního Cushingova syndromu mohou být, jak bylo výše uvedeno, shodné se známkami Cushingovy choroby.

Nepodaří-li se diagnostikovat ektopickou produkci ACTH, může dojít ke zbytečnému chirurgickému zásahu na hypofýze či nadledvině. Zvláště kortikotropin produkující bronchiální karcinoid může být neodlišitelný od hypofyzárně dependentního Cushingova syndromu (8).

Měření koncentrace ACTH v žilní krvi z hypofýzy a její srovnání s krví periferní je proto logickým krokem. V současné době se využívá zejména selektivní bilaterální a simultánní katetrizace sinus petrosus inferior (5, 9, 10).

U většiny pacientů s Cushingovou chorobou jsou hladiny ACTH na straně mikroadenomu vždy velmi vysoké, zatímco koncentrace ACTH v sinus petrosus inferior kontralaterálně vůči mikroadenomu bývá pouze mírně zvýšená. Jednostranný odběr vzorků ze strany naproti mikroadenomu může ukázat nezvýšené hodnoty ACTH a vést chybné diagnóze ektopického ACTH syndromu.

Sekrece ACTH však u Cushingovy choroby není kontinuální, ale spíše epizodická (7), proto hrozí určitá pravděpodobnost selhání metody, dojde-li k měření mezi dvěma fázemi sekretorické aktivity. Tato překážka byla odstraněna přímou stimulací hypofyzárních kotrikotrofů kortikotropin-releasing hormonem (CRH) v průběhu vyšetření. Po CRH stimulaci následuje okamžitý vzestup hladiny ACTH na straně hypofyzárního mikroadenomu. Jednoznačný, ale méně vyznačený vzestup bývá vždy pozorován i v kontralaterálním sinu. Při vyšetření u pacientů s ektopickým ACTH syndromem prokážeme v krvi z petrozálních splavů stejné hodnoty ACTH jako v periférii, po stimulaci CRH dojde pouze k nevýraznému zvýšení hladiny ACTH.

National Institutes of Health provedl prospektivní studii, která hodnotila diagnostickou účinnost dané techniky (11). Studie zahrnovala 281 pacientů s CS. V tomto souboru nebyly pozorovány žádné komplikace diagnostické metody, žádný z pacientů nevyžadoval celkovou anestezii. Z hladiny ACTH v obou sinus petrosus inferior a v periferní žilní krvi byl vypočítán poměr sinus petrosus inferior/periferní koncentrace. Vzestup poměru SPI/P na $3,0 >$ po stimulaci CRH identifikoval pacienty s hypofyzárním mikroadenomem (senzitivita 100%) bez falešně negativních výsledků (specifita 100%) (1).

Test není vhodný tam, kde je hyperkortisolismus korigován chirurgicky nebo farmakoterapií. Zdá se

tedy, že bilaterální měření poměru SPI/P je suverénní metodou pro diagnostiku ektopické produkce ACTH.

Lokalizaci tumoru v pravé či levé polovině hypofýzy lze jen špatně určit bez stimulace CRH, což pravděpodobně souvisí s nerovnoměrnou dilucí nehypofyzární krve (12). Použití CRH umožňuje lokalizování tumoru s cca 80% přesností. McNally a spol. navrhli použití koncentrace TSH a PRL po kombinované stimulaci CRH a TRH jako východisko pro korelaci diluce, což by mělo zpřesnit dosahované výsledky (13). Na test nelze spoléhat v případě, že výsledky získané před stimulací a po stimulaci si odporují. Tam, kde není neurochirurg při operaci schopen nalézt v průběhu transsfenoidálního výkonu abnormální tkáň, dojde u 80 % pacientů z této skupiny k vyléčení, pokud se v průběhu výkonu odstraní polovina hypofýzy korespondující se sinus petrosus inferior se zvýšenou hladinou ACTH (9).

Závěr

Bilaterální katetrizace sinus petrosus inferior (BKSPI) se stanovením hladiny ACTH je velice cennou pomůckou v diferenciální diagnostice ACTH-dependentního CS. Bazální centrálně-periferní gradient odliší 95 % pacientů s CCH od pacientů s ektopickou produkcí ACTH. Stanoví-li se tento gradient po stimulaci CRH, je test schopen rozlišit až 99 % těchto pacientů. Užitečnost testu neklesá ani v případě pacientů po předchozím neurochirurgickém zásahu.

Kromě rozlišení CCH a ektopické produkce ACTH umožňuje BKSPI získání informace o lateralizaci adenomu uvnitř hypofýzy. Prediktivní hodnota tohoto stanovení je přibližně 75 % až 80 %. U pacientů po neurochirurgickém zákroku je bohužel určení lateralizace adenomu málo spolehlivé.

Názory na roli hypotalamických faktorů v patogenezi Cushingovy choroby jsou stále předmětem diskuse. V současnosti důkazy svědčí pro to, že Cushingova choroba je ve většině případů primárně hypofyzární onemocnění. Po stimulaci CRH byla v žilní krvi z hypofýzy opakovaně zjištěna multihormonální odpověď zahrnující kromě ACTH i řadu dalších hormonů (14-18). Existuje několik hypotéz, ale důvody tohoto jevu je třeba dále zkoumat. IPSS umožňuje odběr relativně neředěné pituitární venózní krve a může napomoci zkoumání vlivu hypotalamických a neurohypofyzeálních hormonů u Cushingovy choroby i regulaci sekrece hypofyzárních hormonů.

Souhrn

Jednou z moderních metod diferenciální diagnostiky Cushingova syndromu je bilaterální simul-

tační katetrizace sinus petrosus inferior se stanovením koncentrací ACTH a dalších hormonů. Relevance výsledků lze zvýšit sledováním hladin ACTH po stimulaci sekrece pomocí CRH. Vysoká senzitivita i specifita této metody plně opravňuje k invazivnímu diagnostickému zákroku. Měření hladin hormonů v neředěné hypofyzární krvi umožňuje rovněž nový pohled na problematiku parakrinních interakcí na hypofyzární úrovni.

Literatura

- SCHULTE, HM. - MONIG, H.: Hormone measurement in blood from inferior petrosal sinus: clinical and experimental implications. *J. Endocrinol. Invest.*, 1993, vol. 16, no. 8, p. 647-653.
- CORRIGAN, DF., et al.: Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1977, vol. 296, no. 15, p. 861-862.
- FINDLING, JW. - ARON, DC. - TYRRELL, JB.: Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1981, vol. 94, no. 5, p. 647-652.
- VON WERDER, K. - SCRIBA, PC.: Jugular vein sampling. *N. Engl. J. Med.*, 1977, vol. 297, p. 730.
- MANNI, A., et al.: Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent Cushing's disease: evidence for lateralization of pituitary venous drainage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, vol. 57, no. 5, p. 1070-1073.
- OLDFIELD, EH. - GIRTON, ME. - DOPPMAN, JL.: Absence of intercavernous venous mixing: evidence supporting lateralization of pituitary microadenomas by venous sampling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, vol. 61, no. 4, p. 644-647.
- MAGIAKOU, MA. - CHROUSOS, GP.: *The Pituitary Gland*. 2nd ed. New York, Raven Press, Ltd., 1994.
- LEINUNG, MC., et al.: Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome. *Mayo. Clin. Proc.*, 1990, vol. 65, no. 10, p. 1314-1321.
- OLDFIELD, EH., et al.: Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N. Engl. J. Med.*, 1985, vol. 312, no. 2, p. 100-103.
- SCHULTE, HM., et al.: Selective bilateral and simultaneous catheterization of the inferior petrosal sinus: CRF stimulates prolactin secretion from ACTH-producing microadenomas in Cushing's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1988, vol. 28, no. 3, p. 289-295.
- OLDFIELD, EH., et al.: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 325, no. 13, p. 897-905.
- McCANCE, DR., et al.: Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1989, vol. 30, no. 2, p. 157-166.
- McNALLY, MPG., et al.: Preliminary observations using endocrine markers of pituitary venous dilution during bilateral simultaneous inferior petrosal sinus catheterization in Cushing's syndrome: is combined CRF and TRH stimulation of value? *Clin Endocrinol (Oxf.)*, 1993, vol. 39, no. 6, p. 681-686.
- TABARIN, A., et al.: Multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of one patient with Cushing's disease: comparison with in vitro secretion of the tumoral corticotropes. *Acta Endocrinol. Copenh*, 1992, vol. 127, no. 3, p. 284-288.

15. ALLOLIO, B., et al.: A multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, vol. 71, no. 5, p. 1195-1201.
 16. CROCK, PA., et al.: Multiple pituitary hormone gradients from inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease. *Acta. Endocrinol. Copenh.*, 1988, vol. 119, no. 1, p. 75-80.
 17. VIGNATI, F., et al.: Stimulatory effect of oCRH on alpha-subunit secretion during petrosal sinus sampling in patients with Cushing's disease. *Horm. Metab. Res.*, 1992, vol. 24, no. 11, p. 524-527.
 18. ZOVICKIAN, J., et al.: Usefulness of inferior petrosal sinus venous endocrine markers in Cushing's disease. *J. Neurosurg.*, 1988, vol. 68, no. 2, p. 205-210.
- Klíčová slova: Cushingův syndrom; Katetrizace sinus petrosus inferior; Adenom hypofýzy; ACTH; CRH.
- Do redakce došlo 14. 10. 1998