

**15° CONGRESSO NAZIONALE FNCPTSRM
19-21 aprile 2013 – Palazzo dei congressi di Riccione**

**CORSO ECM "G" a cura della AITNR
TECNICHE NEURORADIOLOGICHE APPLICATE ALLE METODICHE TC, RM e
ANGIORADIOLOGIA: STUDIO DEL MASSICCIO FACCIALE (M.F.), ORBITE, ROCCHE
PETROSE E NERVI CRANICI (R.P.N.C.), IPOFISI E SFENOIDE (I.S.).**

***Tecniche di studio dell'Ipofisi e Sfenoide:
angioradiografia dei Seni Petrosi Inferiori per lo studio dei microadenomi ipofisari
ACTH secernenti.***

Francesco Paolo Sellitti (Dip. Neuroscienze-Neuroradiologia Università di Torino)

Si ricorda che la presente pubblicazione della lezione è stata prodotta ad uso esclusivo di consultazione per gli iscritti al corso e al Congresso. Ogni altro utilizzo potrebbe violare la normativa sul copyright, in particolare per quanto riguarda schemi e figure tratte dalla letteratura scientifica disponibile.

Introduzione

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.

Harvey Williams Cushing (neurochirurgo) nel 1912 descrisse per la prima volta il caso di una donna di 23 anni di New York, Minnie G. (Figura), la quale presentava ipercortisolismo accompagnato da segni clinici e sintomi alquanto caratteristici: <<...una fastidiosa obesità, ipertricosi e amenorrea con sviluppo di caratteristiche sessuali secondarie accompagnate da un basso grado di idrocefalo e da un aumento della tensione cerebrale.>>

I suoi studi culminarono, 20 anni dopo, in uno studio fondamentale che dimostrava il legame tra adenoma basofilo ipofisario e ipercorticosurrenalismo.



Minnie G.





L'ipersecrezione di cortisolo caratterizza anche altre patologie raggruppate sotto il nome di sindrome di Cushing. Questa etichetta comprende, quindi:

- Sindrome di Cushing **ACTH DIPENDENTE** (~ 80%)
 - o Adenoma ipofisario (~ 60%)
 - o ACTH/RCH ectopico (~ 20%)

- Sindrome di Cushing **ACTH INDIPENDENTE** (~ 20%)
 - o Adenoma surrenalico (~ 10%)
 - o Carcinoma surrenalico (~ 8%)
 - o Iperplasia surrenalica micro e macronodulare (~ 2%)
 - o Psicosi depressiva (~ 1%)
 - o Alcolismo (< 1%)

L'**angioradiografia venosa dei Seni Petrosi Inferiori (SPI)** 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 iperincrezioni di ACTH ipofisarie da quelle ectopiche. La questione è fondamentale per il successivo approccio terapeutico-chirurgico.

La malattia di Cushing è una patologia relativamente rara: ha un'incidenza di circa 10-15 casi per milione ogni anno, più comunemente interessa la fascia d'età compresa tra i 20 e i 40 anni e ha una frequenza maggiore nella donna, con un rapporto F/M di 8:1.

Per ciò che concerne la presentazione clinica, la malattia di Cushing si manifesta con una serie di segni e sintomi la maggior parte dei quali dipendono dallo stato di ipercortisolismo e pertanto risulta nella pratica indistinguibile all'esame obiettivo da tutte le altre cause di sindrome di Cushing.

L'aumento del cortisolo determina il deposito di tessuto adiposo in sedi caratteristiche, in particolar modo nella regione superiore del volto (con aspetto tipico della *facies* "a luna piena"), nella regione interscapolare (con comparsa del cosiddetto "gibbo a dorso di bufalo"), nella zona supraclavicolare (cuscinetti di grasso) e nel distretto mesenterico (classica obesità del tronco). Nonostante la causa di tale particolare distribuzione di tessuto adiposo non sia ancora ben conosciuta, si è comunque visto che risulta essere correlata all'insulino-resistenza e/o a livelli elevati di insulina.

Inoltre nella donna è possibile osservare acne, irsutismo, alopecia androgenica e amenorrea, nell'uomo invece provoca calo della libido, infertilità (blocco della spermatogenesi), deficit erettile, acne e perdita di capelli.

L'aumentata concentrazione di cortisolo a livello del muscolo scheletrico è responsabile della miopatia prossimale e della facile stancabilità che molto spesso lamentano i pazienti. La maggiore produzione di cortisolo determina anche la diminuzione dell'attività osteosintetica con conseguente osteoporosi oltre che ipertensione per l'aumentata gittata cardiaca.

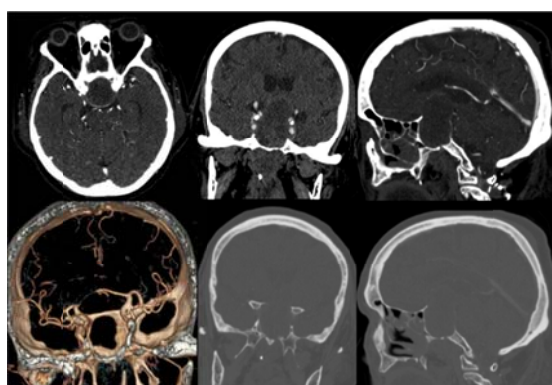
Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini nella malattia di Cushing si avvale essenzialmente dell'utilizzo della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica nucleare con intensificazione del contrasto mediante gadolinio.

La TC è indicata per determinare l'invasione del tumore nelle strutture ossee della regione sellare, ma difficilmente localizza microadenomi ipofisari (< 10 mm).

La RMN può risultare più utile rispetto alla TC, sebbene sia in grado di evidenziare microadenomi ipofisari solo nella metà dei pazienti affetti da malattia di Cushing (*Harrison. 2006 Principles of internal medicine 16° edition, Mc Graw Hill.*). Una delle principali ragioni di tale mancata diagnosi consiste nel fatto che i tumori ipofisari e il normale tessuto ipofisario circostante spesso mostrano simili patterns di *enhancement* contrastografico.

La valutazione di una casistica di pazienti trattati con chirurgia trans-sfenoidale ha mostrato come la risonanza magnetica con gadolinio risulti avere una sensibilità del 72% (13 su 18 identificati) a fronte di una sensibilità del 23% della tomografia computerizzata (5 su 22 identificati) (*Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, Wilson CB, Gitelman SE. 1997 Long-term outcome in children and adolescents after trans-sphenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 82:3196–3902.*).



TC volumetrica della regione sellare dopo somministrazione di mdc iodato, con ricostruzioni sul piano trasverso, coronale e sagittale con "finestre" per parenchima e per osso, e ricostruzione angio TC: si apprezza l'invasione delle strutture ossee della regione sellare da parte del macro adenoma ipofisario; l'angio TC evidenzia l'"effetto massa" sui vasi del poligono di Willis con conseguente dislocamento. (*Ringrazio il collega TSRM Dr. Oscar Brazzo per le ottime immagini e per la gentile concessione.*)

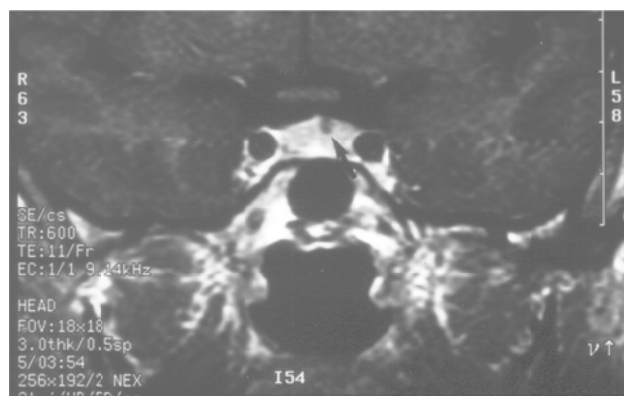
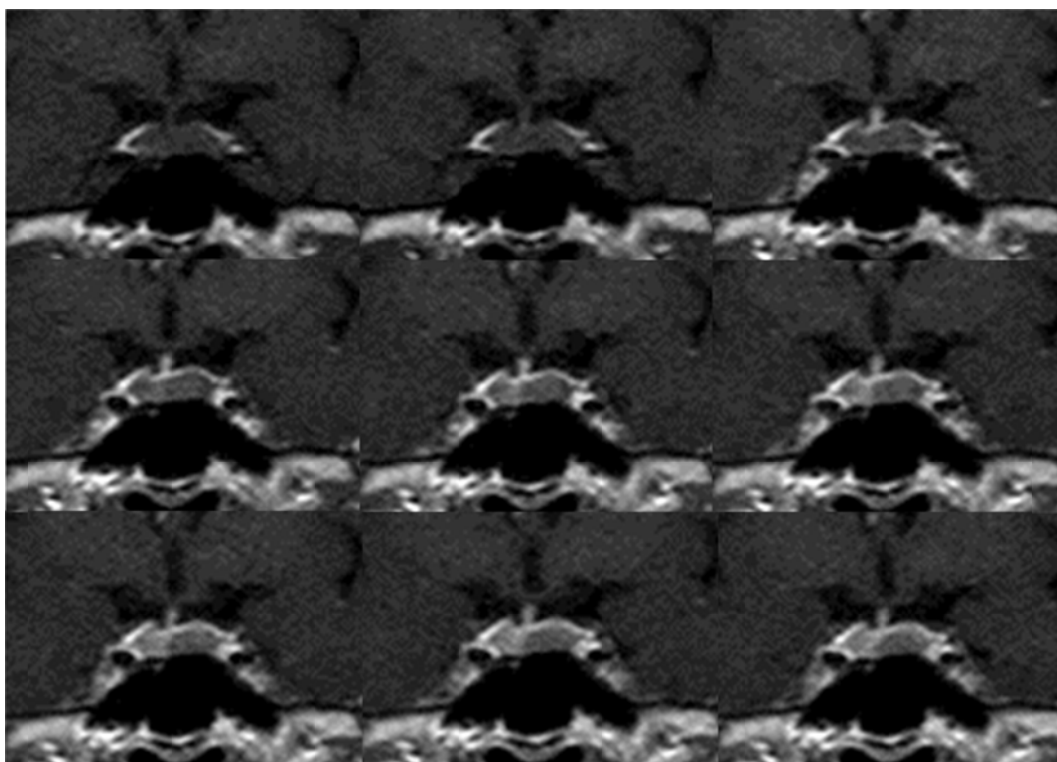


Immagine RM coronale T1 pesata della regione sellare dopo iniezione di mdc paramagnetico: la freccia indica un microadenoma ipofisario ipointenso.



RM in acquisizione dinamica con mdc paramagnetico della regione mediana della sella, si può apprezzare nel lobo sinistra dell'adenopofisi una ipointensità di segnale, più evidente nella fase intermedia, dovuta alla presenza di microadenoma ipofisario.

Parametri della sequenza:

TR 461; TE 10; TSE MULTISHOT; TSE FACTOR 5; N° di strati 6; spessore dello strato 3mm; matrice 184X105;

voxel size: FH 0,97 X RL 1,27; GAP 0,3mm; NSA 1.

RISOLUZIONE TEMPORALE: 1minuto e 30 secondi; DYN SCANTIME: 00:09,7

(ringrazio la collega TSRM Dr.ssa Luciana Gennari della Neuroradiologia dell'Ospedale Niguarda di Milano per queste preziose immagini e la gentile concessione).



Angiografia SPI: tecnica, metodica e materiali

La diagnosi differenziale della sindrome di Cushing, ovvero la distinzione dell'ipersecrezione di ACTH ipofisaria da quella ectopica, risulta spesso difficile. La RMN costituisce in una buona parte di casi un valido supporto diagnostico ma c'è da tenere in conto che in una non trascurabile percentuale è possibile ottenere sia falsi negativi sia falsi positivi: è in questo contesto che si colloca l'utilità del cateterismo bilaterale dei seni petrosi inferiori (IPSS – "*inferior petrosal sinus sampling*").

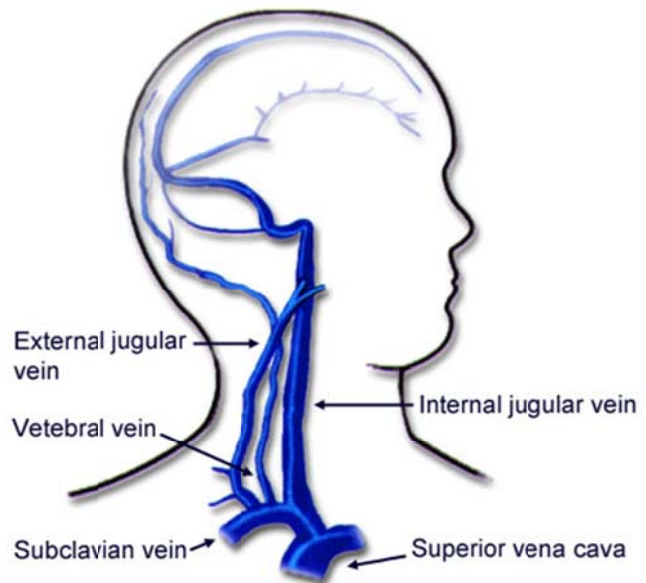
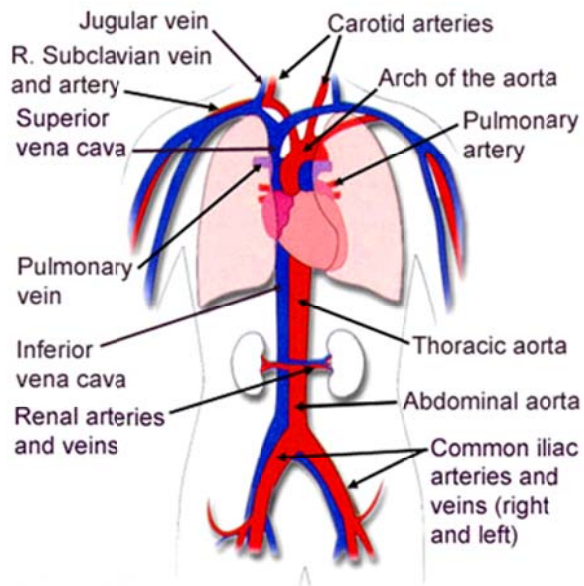
Questa metodica è infatti volta alla dimostrazione di un gradiente di concentrazione di ACTH fra centro (ipofisi) e periferia (ectopico): tuttavia, considerando che la secrezione di ACTH nella malattia di Cushing è pulsatile, la possibilità di dimostrare senza stimoli esterni la presenza di un gradiente sarebbe ridotta. Per questo motivo tale problema viene superato attraverso la somministrazione di CRH ovino (oCRH), 1 µg/kg di peso corporeo, che determina l'induzione di un picco di secrezione di ACTH.

Vi sono in uso due tecniche operative per il prelievo di sangue dai seni petrosi inferiori, entrambe eseguite con tecnica di Seldinger e, in alcuni casi, 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.

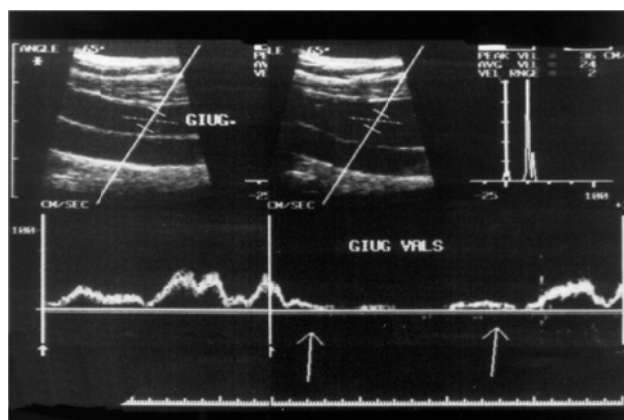
Quest'ultima tecnica è stata di preferenza eseguita nella nostra struttura di Neuroradiologia fino al 1998 e scelta dal nostro gruppo medico per la possibilità di usare cateteri di lunghezza inferiore che consentono oltre ad una maggiore manovrabilità degli stessi, di rispettare meglio sia i tempi di 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, oltre a operare con l'utilizzo della radioscopia molto vicino a tubo radiogeno, inietta anche 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.

In casi di necessità, quando la via venosa femorale non consente di raggiungere i SPI, allora è possibile impiegare la tecnica della puntura diretta delle giugulari interne.



Prima dell'indagine angiografica, può risultare utile sottoporre il paziente ad un esame Ecocolordoppler dei vasi del collo ed in particolare delle vene giugulari interne per poterne valutare, oltre all'anatomia, la pervietà, le dimensioni e la reattività alla manovra di Valsalva. L'esame Ecocolordoppler può essere eseguito dal tsm "sonographer" e/o dal medico di turno. Se all'esame ultrasonografico una od entrambe le vene giugulari interne risultano di difficile accesso (diretto o per via venosa femorale), si valutano le possibili strategie alternative.



La prima immagine rappresenta un fotomontaggio di 2 immagini di ecodoppler della vena giugulare interna il cui grafico flussimetrico mostra (freccie) il test funzionale con la manovra di Valsalva; la seconda immagine mostra il posizionamento del paziente e del sistema tubo radiogeno-detettori.

Prima dell'inizio della flebografia, il paziente viene preparato in "pre-sala", così come tutte le altre indagini angiografiche; il medico che eseguirà l'esame endovascolare informerà della procedura il paziente e ne acquisirà il consenso alla procedura diagnostica.

La flebografia inizia posizionando prima il paziente supino sul lettino angiografico con uno spessore morbido sotto le spalle per facilitare l'iperestensione del capo necessaria per l'acquisizione seriografica delle immagini in proiezione radiografica "submento-vertice" ed eventualmente per la puntura delle giugulari interne in caso di accesso con puntura diretta delle giugulari.

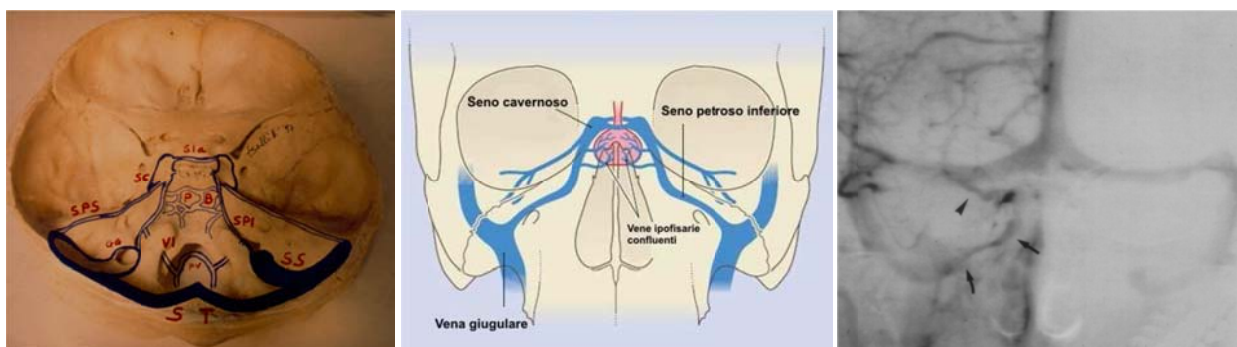


L'accesso, con tecnica di Seldinger, avviene per via venosa femorale bilateralmente utilizzando:

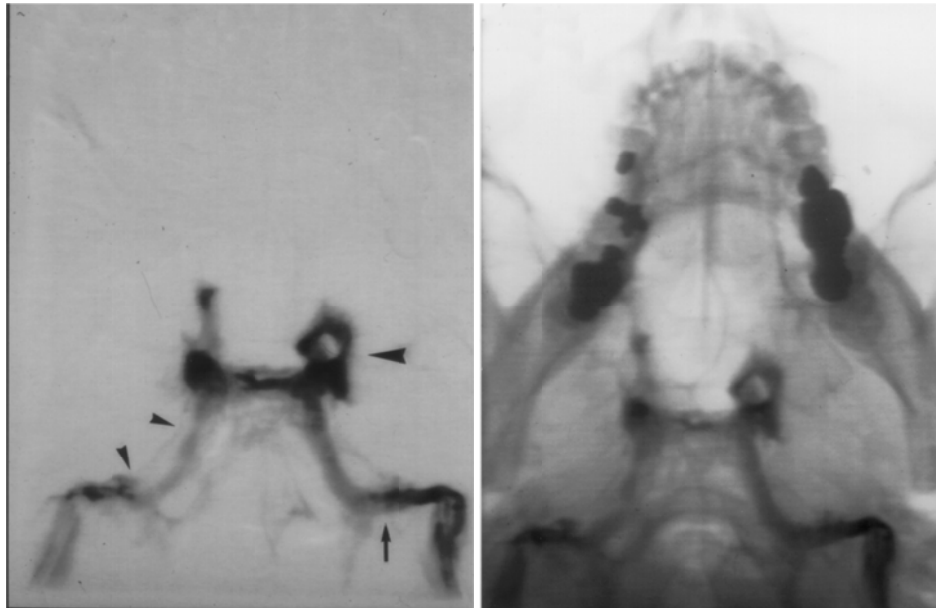
- 1- due introduttori-divaricatori lungo di diametro 5 French e lungo 10 cm, ai quali viene raccordato un rubinetto a 3 vie una delle quali utilizzata per il prelievo dei campioni di sangue periferico;
- 2- due cateteri "JB1" (con la punta orientata ad angolo di 45° senza fori laterali), di lunghezza 100 cm e diametro 4 French che consente di raggiungere meglio la sede in caso di difficoltà (altri gruppi preferiscono diametri maggiori e l'utilizzo successivamente di microcateteri da posizionare nei seni cavernosi). Ai cateteri, prossimalmente, viene raccordato un rubinetto a 3 vie di cui una è utilizzata per il lavaggio essendo collegata ad una sacca contenente fisiologica con 5000 Unità/litro di eparina (la sacca è a sua volta contenuta in una seconda sacca gonfiata per ottenere un pressione superiore a quella venosa e consentire il passaggio del contenuto).

Nel caso di puntura diretta delle giugulari interne i cateteri utilizzati sono di diametro 5F e lunghi 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.

L'iniezione del mdc (mdc iodato idrosolubile non ionico, concentrazione 300 mg/ml, in quantità di 2-4 cc diluito con circa il 30% di soluzione fisiologica) e la conseguente acquisizione degli angiogrammi bilateralmente, sono propedeutici all'esatto posizionamento dei cateteri nei seni petrosi inferiori. La tecnica seriografica impiegata per l'acquisizione delle immagini è 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.



Schema delle principali vie di scarico del sangue venoso ipofisario d'interesse nel cateterismo dei SPI A) e angiogramma DSA in fase venosa: **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. Le frecce nell'angiogramma venoso mostrano il SPI.



Flebogramma DSA dei Seni Petrosi Inferiori per lo studio dei microadenomi ACTH-secrnenti (morbo di Cushing). **A)** Nella prima immagine 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; la seconda immagine è la precedente ma con Landmark = 40% (sottrazione d'immagine al 60%).

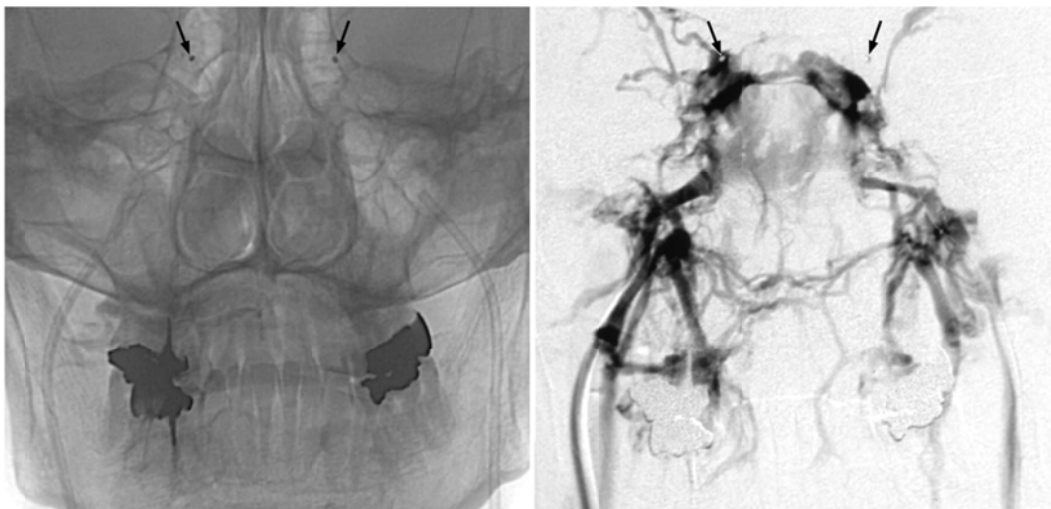


Immagine che dimostra come altri gruppi preferiscono utilizzare cateteri di diametri maggiori (6-7 French) e contemporaneamente di microcateteri da posizionare nei seni cavernosi (freccie) dove prelevare i campioni ematici da analizzare. (Vallini V., Martino E.: Tesi di Laurea dal titolo "Ruolo del cateterismo dei seni petrosi inferiori nella diagnosi degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti", Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, A.A. 2005/06).



Una volta verificato il corretto posizionamento dei cateteri nei seni petrosi inferiori, 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 a -5 e 0 minuti) e dopo somministrazione di oCRH (Corticotropin Releasing Hormone ovino sintetico: 1 µg/kg di peso corporeo) per via venosa periferica, possibilmente una vena superficiale cubitale della piega del gomito, al fine di stimolare la produzione di ACTH da parte dell'Ipofisi.

I prelievi di sangue, immediatamente dopo la somministrazione di oCRH, vengono eseguiti ad 1, 3, 5, 10 e 15 min, vengono eseguiti simultaneamente da entrambi i seni petrosi inferiori e dalla vena femorale (il sincronismo dei prelievi è fondamentale per la riuscita della procedura endovascolare), al fine di determinare i livelli di ACTH. Ogni prelievo di campione di sangue viene aspirato lentamente, assecondando il flusso ematico, in un intervallo di tempo che può essere anche di circa 30-60 secondi, per evitare un reflusso dalle vene giugulari interne.

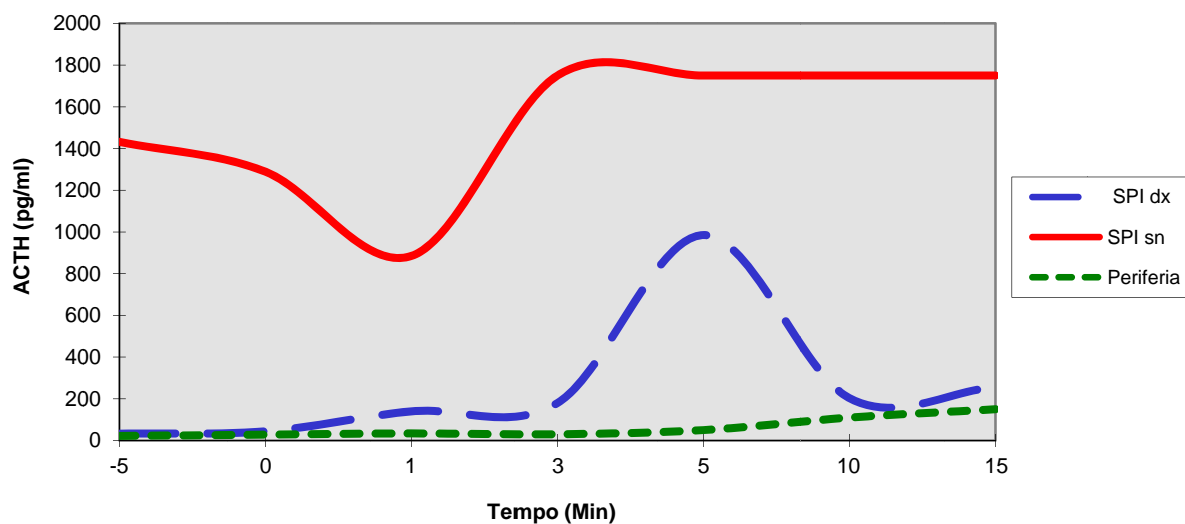
È necessario sottolineare che, prima di ogni prelievo di campione ematico, bisogna eliminare nel catetere tracce di fisiologica mediante aspirazione con altra siringa del suo contenuto.

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.

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

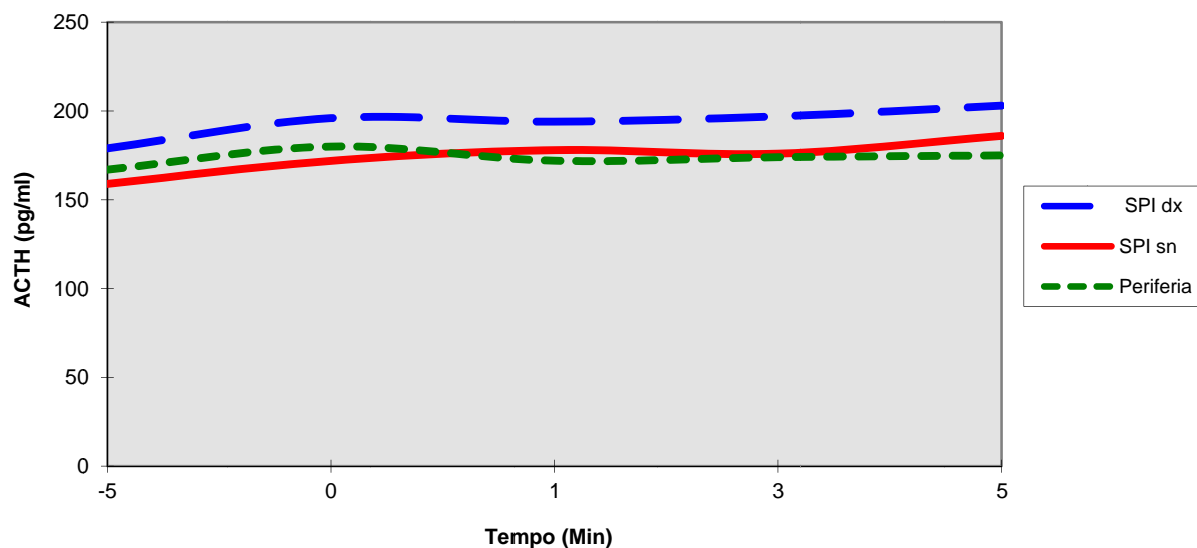
Tab. I - Il risultato dell'esame conferma l'origine ipofisaria e suggerisce la localizzazione a sinistra dell'adenoma. L'intervento ha confermato il dato e la paziente è divenuta iposurrenalica nel post-operatorio (guarita).



Rappresentazione grafica dei valori della **tabella I** che evidenzia la differenza di concentrazione di ACTH (pg/ml) nei due SPI ed in periferia.

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 non mostrano differenze di concentrazione di ACTH e per questo 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 carcinoma bronchiale. Sotto: rappresentazione grafica della variazione di concentrazione di ACTH (pg/ml) nei due SPI ed in periferia.



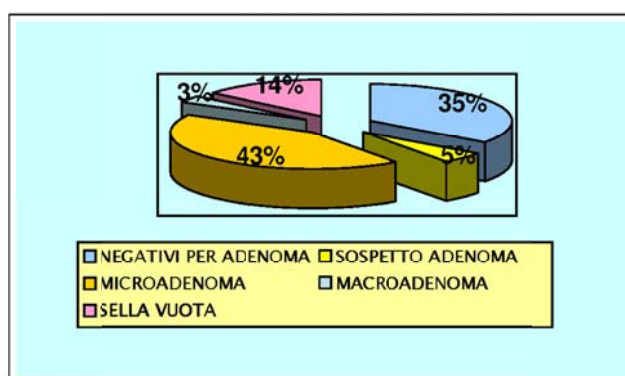
Rappresentazione grafica dei valori della **tabella II** che non evidenzia differenze di concentrazione di ACTH (pg/ml) nei due SPI ed in periferia.

Uno studio di EH Oldfield et al. del 1985 ha posto l'attenzione sul fatto che, il riscontro di un gradiente unilaterale di ACTH, poteva essere utile non soltanto a identificare la presenza di un microadenoma ACTH-secernente, ma anche a mostrarne la lateralizzazione. Infatti, un gradiente intersinusale di ACTH $> 1,4$ risultava utile nella dimostrazione di una lateralizzazione della lesione ipofisaria. Altri studi hanno successivamente confermato la validità di tale cut off, anche se è stato posto in evidenza che l'analisi del gradiente intersinusale di ACTH non mostra una validità nella localizzazione della lesione quando il tumore ipofisario è localizzato sulla linea mediana.

Per quanto riguarda i falsi negativi nell'angioradiografia SPI, questi sono principalmente dovuti a incorretto posizionamento dei cateteri o alla non rara evenienza di seni petrosi inferiori ipoplasici o anomali, e inoltre tumori secernenti CRH ectopico ne costituiscono un'altra causa.

Da uno studio realizzato in occasione della Tesi di Laurea dal titolo "Ruolo del cateterismo dei seni petrosi inferiori nella diagnosi degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti" del Dr. Valerio Vallini, Relatore Prof. Enio Martino, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, A.A. 2005/06, 37 pazienti affetti da Sindrome di Cushing ACTH-dipendente, sono stati sottoposti ad indagine RM pre-operatoria dell'Ipofisi e sono stati ottenuti i seguenti risultati:

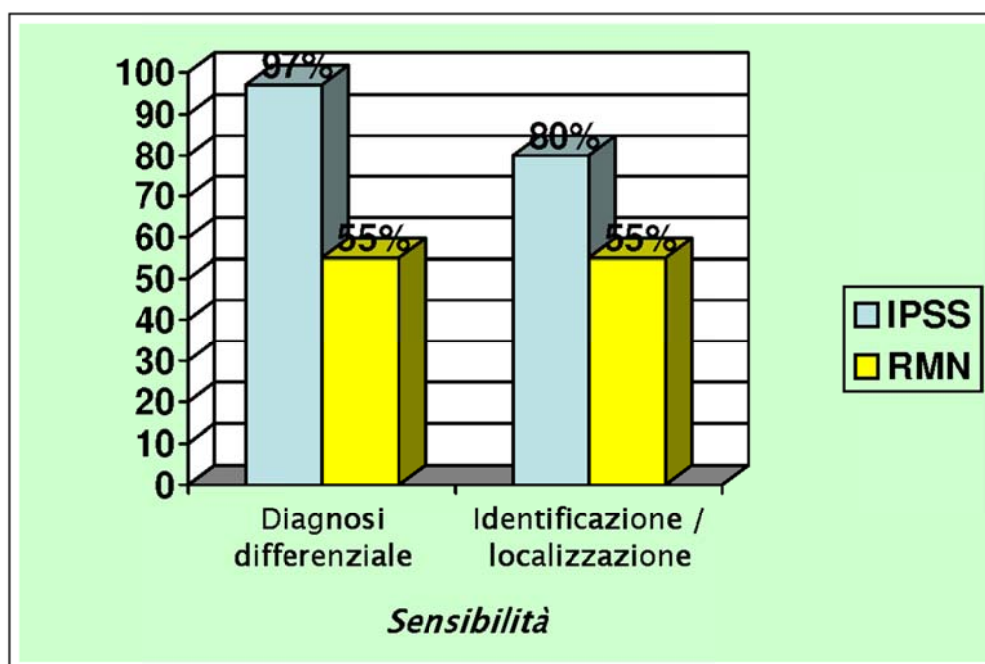
- 13 pazienti negativi per adenoma **(35 %)**
- 2 pazienti con sospetto adenoma **(5%)**
- 16 pazienti con microadenoma **(43%)**
- 1 paziente con macroadenoma **(3%)**
- 5 pazienti con sella vuota **(14%)**



Risultati della RMN pre-operatoria

"... Nella nostra esperienza la RMN ha quindi mostrato, ai fini dell'identificazione pre-operatoria di un adenoma ipofisario, una sensibilità del 55%, notevolmente inferiore se comparata alla sensibilità dell'IPSS (80%).

In un paziente, pur essendo presente un gradiente C/P suggestivo di CD, non c'era lateralizzazione, la RMN risultava negativa per la presenza di un adenoma e all'esplorazione macroscopica dell'ipofisi il neurochirurgo confermava la presenza di un microadenoma in sede mediana."



Sensibilità dell'IPSS (Angioradiografia SPI) rispetto alla RMN nella diagnosi differenziale degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti e nella identificazione/localizzazione di un adenoma ipofisario

Conclusioni

L'angioradiografia dei Seni Petrosi Inferiori per lo studio dei microadenomi ipofisari ACTH secernenti, è una metodica dotata di alta sensibilità e specificità per la diagnosi differenziale tra malattia di Cushing e secrezione ectopica di ACTH.

Le elevate percentuali di successo della metodica e le minime complicanze sono possibili grazie ad un'adeguata esperienza degli operatori nell'esecuzione dell'indagine.

Un gradiente intersinusale di ACTH almeno superiore a 1,3 a 5 min. dallo stimolo con CRH ha un valore predittivo sulla lateralizzazione di un adenoma ACTH secernente maggiore rispetto a quello della RMN.

In conclusione si può certamente dire che il cateterismo dei seni petrosi inferiori acquisisce un ruolo di fondamentale importanza nella diagnosi differenziale degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti, e che, in previsione dell'intervento chirurgico, è una procedura utile ai fini della localizzazione di un microadenoma ACTH-secernente non visibile alla RMN.



Letture:

- Bradac G. B.: Cerebral Angiography, Springer Verlag, 2011.
- Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal SM, Wilson CB, Gitelman SE. 1997 Long-term outcome in children and adolescents after trans-sphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3196–3902.
- Harrison. 2006 Principles of internal medicine 16° edition, *Mc Graw Hill*.
- Madjid Samii H. C., Draf W., Lang J.: pp 24-26 Anatomy of the Cavernous Sinus; *Surgery of the Skull Base*; 1989.
- Nieuwenhuys, Voogd e Van Huijzen: *Sistema Nervoso Centrale - Testo Atlante*, Piccin Editore - Padova, 1980.
- Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Doppman JL. 1985 Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med*. 10;312(2):100–103.
- Sellitti F. P., Finco F., Imeneo R., Floreine M. L.: *Angiografia dei seni petrosi inferiori nello studio del morbo di Cushing; Rassegna tecnica di radiologia medica*, pp 3-9; N. 39 – 1998.
- Stanley Jacobson, Elliott M. Marcus : *Neuroanatomy for the Neuroscientist - Second Edition* (ISBN 978-1-4419-9652-7 e-ISBN 978-1-4419-9653-4; DOI 10.1007/978-1-4419-9653-4); Springer New York Dordrecht Heidelberg London-Library of Congress Control Number: 201193253; Springer Science+Business Media, LLC 2011.
- Vallini V., Martino E.: *Tesi di Laurea dal titolo "Ruolo del cateterismo dei seni petrosi inferiori nella diagnosi degli ipercortisolismi ACTH-dipendenti"*, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, A.A. 2005/06.

Recapito autore:

Sellitti Francesco Paolo

Dip. Neuroscienze – Neuroradiologia

Università di Torino

Via Cherasco, 15 - 1016 Torino

(+39) 011 633 6737

francescopaolo.sellitti@unito.it