

Prolattinoma aggressivo con evoluzione in Carcinoma ipofisario: un caso clinico

Falaguasta D.¹, Garelli S.¹, Mazzucato M.¹, Presotto F.², Tresso S.¹, De Riva C.¹

¹ UOSD Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Dipartimento di Medicina Clinica, Ospedale dell'Angelo-Mestre

² UO di Medicina interna, Dipartimento di Medicina Clinica, Ospedale dell'Angelo-Mestre

Corresponding author: daniele.falaguasta@aulss3.veneto.it

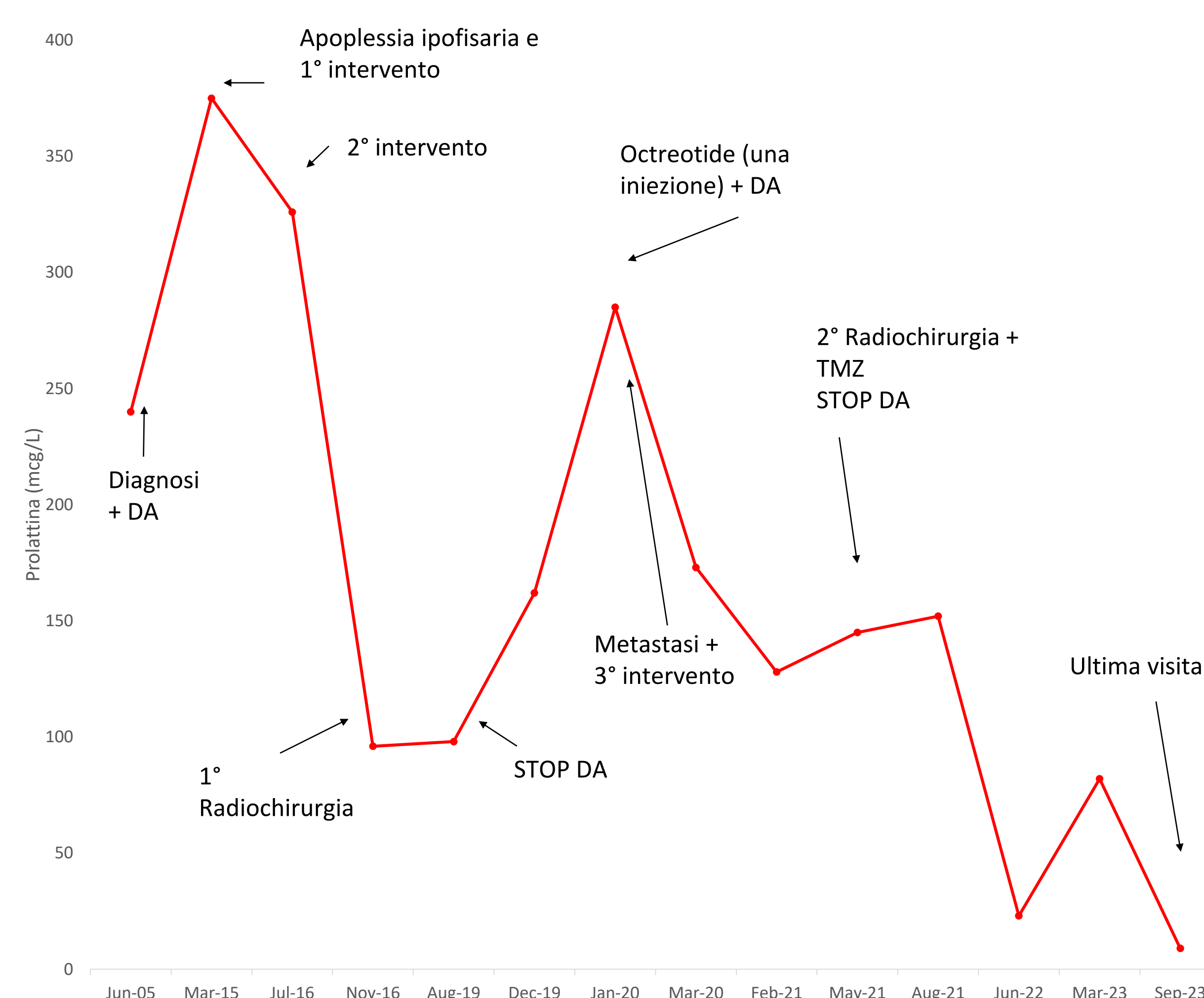
INTRODUZIONE

Gli adenomi ipofisari, prevalentemente prolattinomi, possono manifestarsi in forme aggressive. Le caratteristiche dei prolattinomi aggressivi sono: tumore radiologicamente invasivo e rapida velocità di crescita o crescita tumorale clinicamente rilevante nonostante le terapie standard; ricorrenza dopo chirurgia e/o radioterapia; indice Ki-67 > 3%, positività di p53 e Pit-1. Il carcinoma ipofisario è un'entità estremamente rara (0.1-0.2% dei tumori ipofisari).

PRESENTAZIONE DEL CASO

Nel 2005 un uomo di 50 anni presentava emianopsia bitemporale e astenia profusa dovuti a un voluminoso tumore ipofisario (**Fig.1**). Gli esami ormonali rivelarono iperprolattinemia e panipopituitarismo per cui iniziò la terapia sostitutiva e con dopamino-agonisti (DA) che portò a una rapida regressione della sintomatologia. Tuttavia, nel 2015 si presentarono cefalea improvvisa, quadrantopsia temporale superiore destra, calo della libido e un notevole aumento dei livelli di prolattina. La RM dell'ipofisi mostrò un macroadenoma ipofisario con estensione sovra-sellare, compressione delle strutture ottiche e sanguinamento intralesionale (**Fig. 2**). Per il quadro di apoplessia ipofisaria il paziente fu sottoposto a intervento di rimozione subtotala (via trans-sfenoidale) della neoplasia. L'esame istologico evidenziò un macroadenoma con elevato indice mitotico (Ki-67 80%, p53 +, PIT-1 +). Nel 2016 il residuo neoplastico a livello del seno cavernoso di sinistra aumentò di dimensioni. Il paziente sviluppò un deficit parziale del VI nervo cranico sinistro con conseguente diplopia allo sguardo verso il basso. Fu quindi sottoposto a un nuovo intervento per via trans-sfenoidale (**Fig. 3**) ma l'asportazione risultò essere limitata e parziale. Data l'assenza di normalizzazione della prolattina e la mancata rimozione totale della neoplasia dopo due interventi, si decise per la terapia radiocirurgica. Nel 2020 i livelli di prolattina ripresero ad aumentare e fu somministrata octreotide. La RM dell'ipofisi rivelò una lesione occipito-temporale configurando il quadro di carcinoma ipofisario per cui venne operato nuovamente. In seguito, fu sottoposto a una nuova radiocirurgia e iniziò la chemioterapia con temozolomide (TMZ) con conseguente normalizzazione dei livelli di prolattinemia in assenza di terapia DA.

Decorso clinico



DISCUSSIONE

L'esame istologico, combinato con l'imaging, suggerisce la presenza di un macroadenoma aggressivo. Sebbene alcuni marker molecolari non siano stati esaminati, è possibile formulare alcune ipotesi. La risposta limitata ai DA potrebbe essere correlata a una ridotta trascrizione dell'mRNA del recettore della dopamina di tipo 2. D'altra parte, l'eccezionale risposta alla terapia con TMZ in associazione alla radiocirurgia potrebbe essere attribuita a una bassa espressione di MGMT (metilguanina-DNA-metiltransferasi), enzima chiave per la riparazione del DNA.

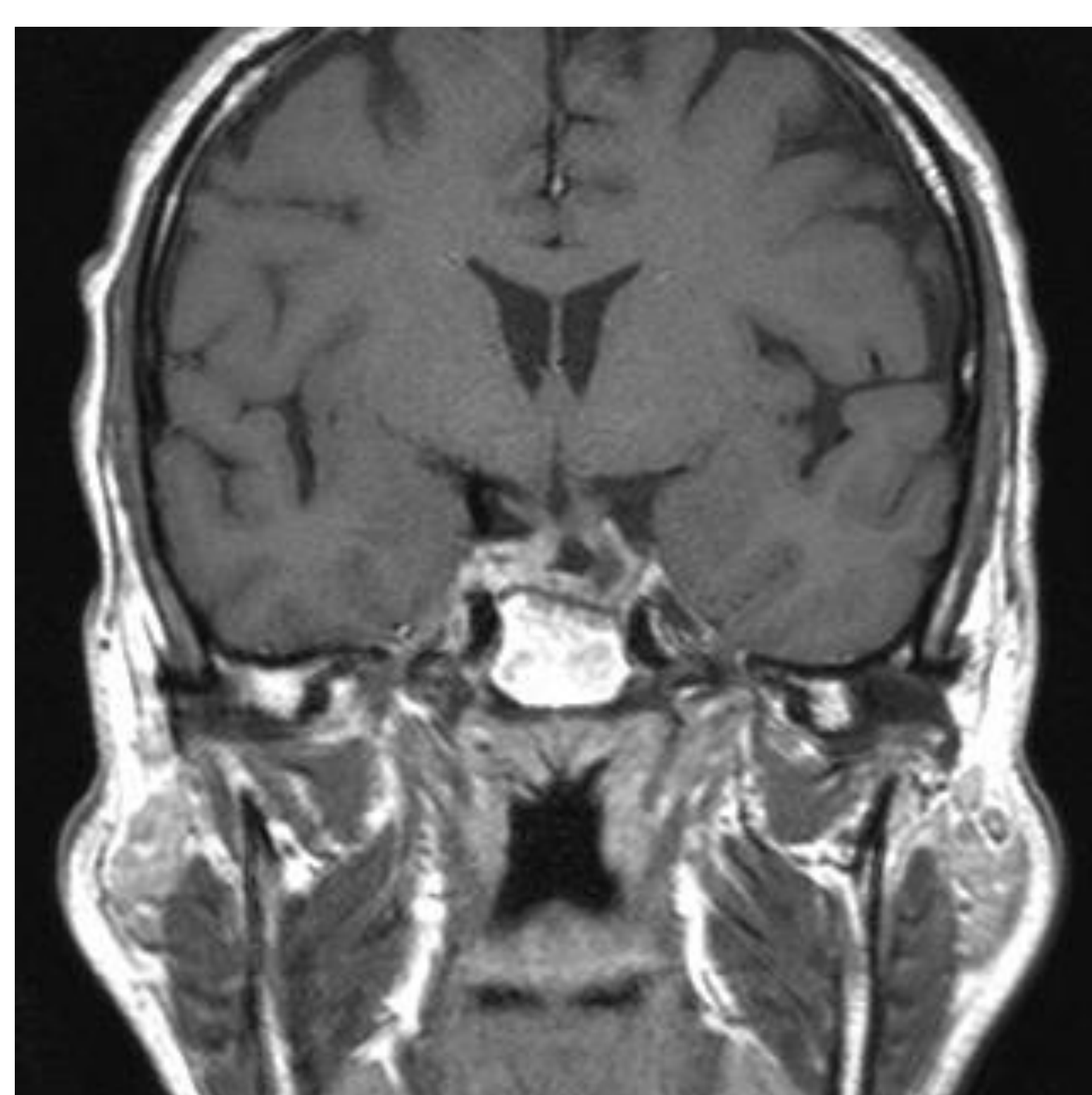


Fig. 1

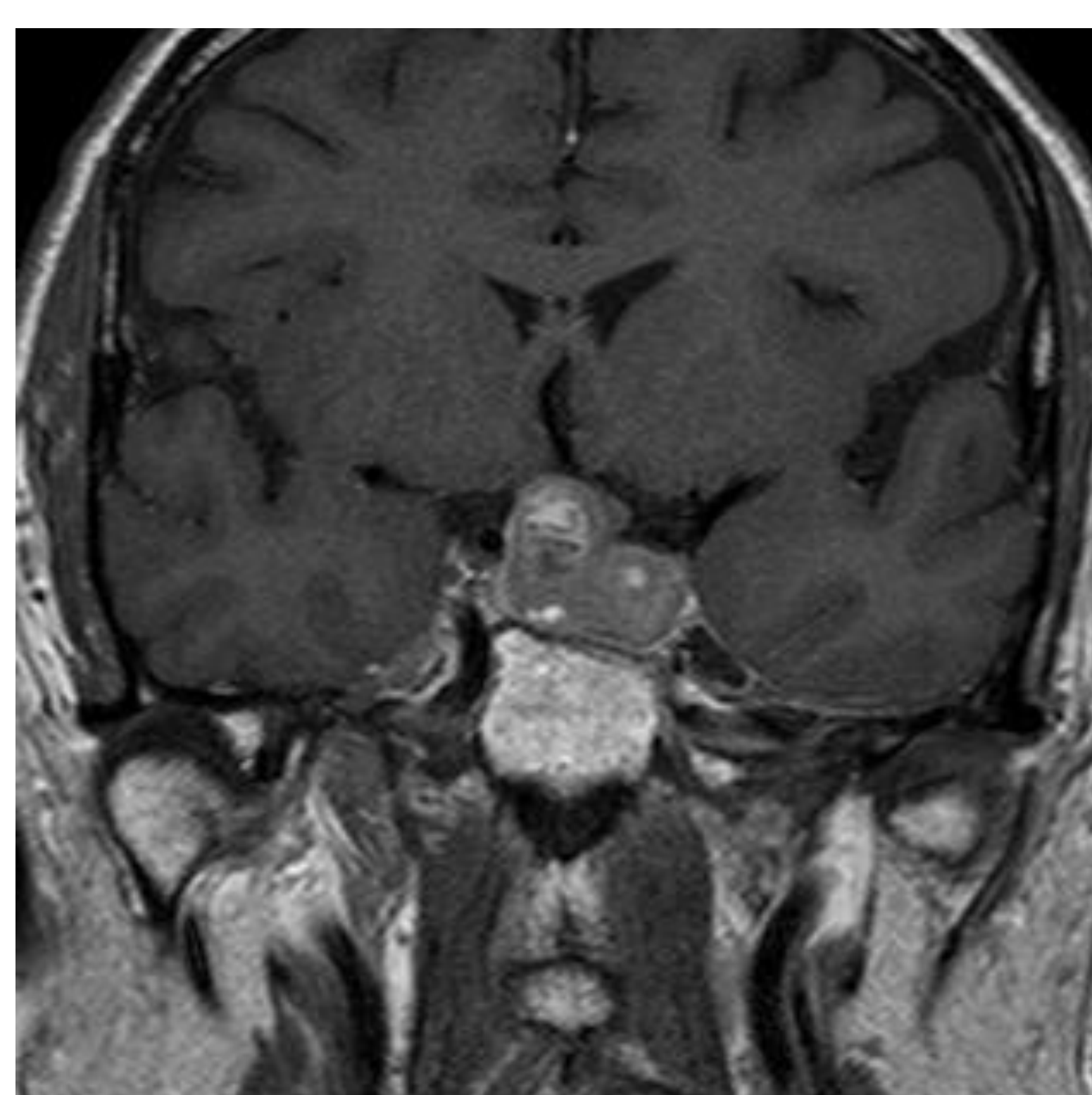


Fig. 2

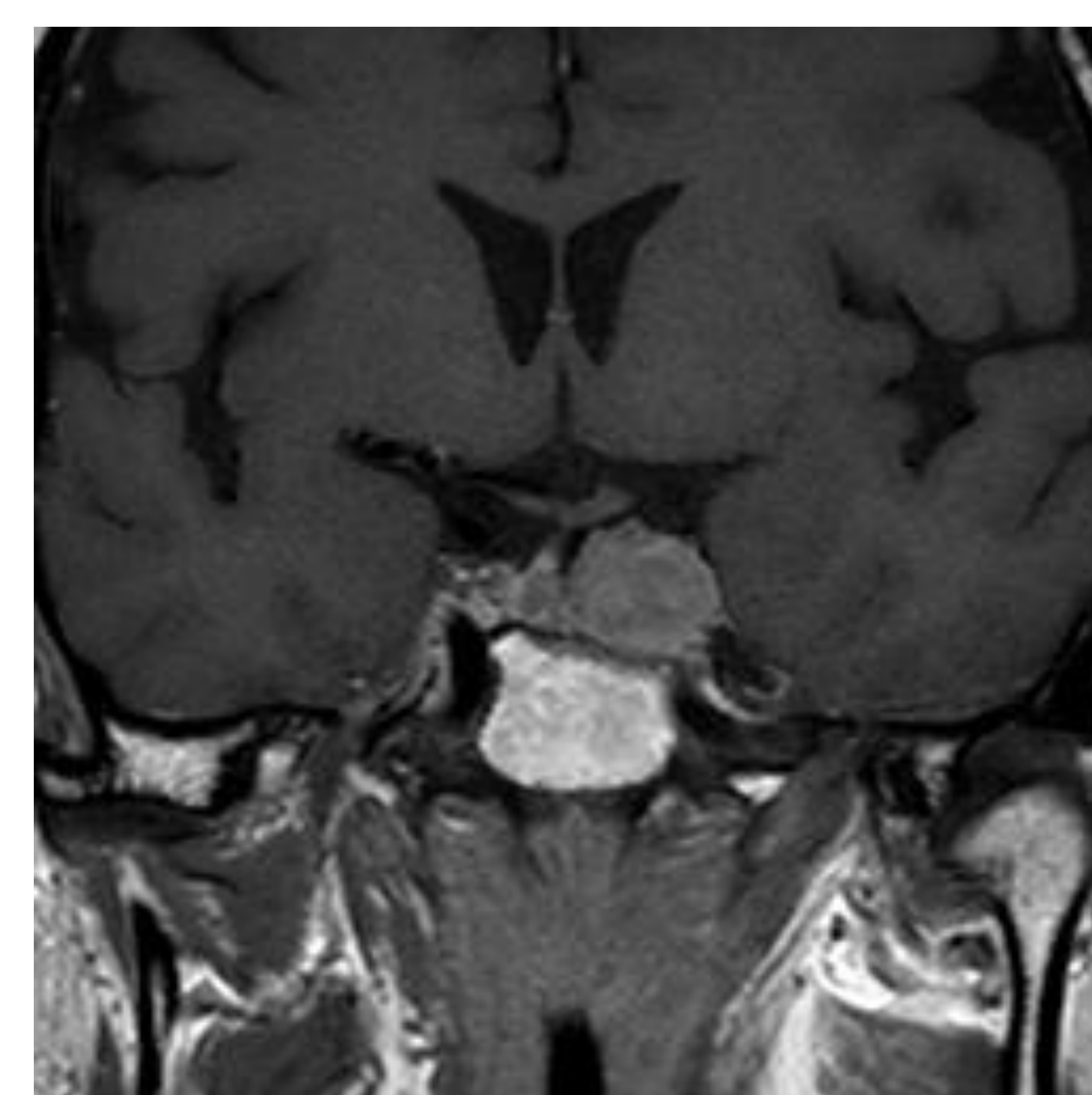


Fig. 3

TAKE HOME MESSAGES

Il 15% dei prolattinomi è resistente ai DA; la resistenza alle terapie mediche può nascondere una dedifferenziazione e trasformazione maligna della neoplasia. Inizialmente il prolattinoma aggressivo è indistinguibile dal prolattinoma maligno. Le terapie per il carcinoma ipofisario non sono standardizzate; rimangono essenziali l'approccio multidisciplinare e l'analisi molecolare.

BIBLIOGRAFIA

Du Four S, et al. Pituitary carcinoma - case series and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 8;13:968692.
Olarescu NC, et al. Aggressive and Malignant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):57-69.