

Carcinoma ipofisario: patologia sfidante. Un caso in malattia di Cushing.

G. Grifoni¹, V. Favero¹⁻², G.B. Lasio³, P. Doneda⁴, R. Cozzi², I. Chiodini¹⁻²

1 - Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia;

2 - SC di Endocrinologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia;

3 - Dipartimento di Neurochirurgia, IRCCS Humanitas Research Hospital, via Manzoni 56, Rozzano, Italia;

4 - SC di Neuroradiologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia.

Introduzione e background

I **carcinomi ipofisari** (CI) rappresentano una forma rara di neoplasia, costituendo lo 0.1-0.2% dei tumori ipofisari. Sono definiti dalla comparsa di metastasi sistemiche o intracraniche in pazienti con neoplasie neuroendocrine ipofisarie (PitNET). La maggior parte dei CI origina da PitNET secernenti, con tempo di degenerazione medio di 9.5 anni nei PitNET ACTH-secernenti. Il presente caso clinico tratta di una paziente con PitNET ACTH-secernente, successivamente evoluto in carcinoma ipofisario.

Presentazione del caso

Una donna di 64 anni sviluppa nel gennaio 2020 grave compromissione visiva e rallentamento psicomotorio. La risonanza magnetica (RM) encefalo evidenzia una voluminosa lesione compatibile con **PitNET** intra-sovrassellare a contatto con le vie ottiche (*Immagini 1-2*). La campimetria mostra amaurosi all'occhio destro ed emianopsia all'occhio sinistro.

Il fenotipo della paziente è cushingoide e gli esami ematici confermano un quadro di **ipercortisolismo ACTH-dipendente** (*Tabella 1*). La lesione, di consistenza fibrosa, viene sottoposta ad asportazione macroscopicamente radicale: all'esame istologico si conferma un PitNET ACTH+, con **Mib-1 5%**, presenza di p53 e mitosi assenti.

Nel post-intervento si registra riduzione di ACTH e CLU (*Tabella 1*), mentre la RM documenta modesto residuo intrasellare. Tuttavia, ai successivi controlli si nota accrescimento del residuo, oltre che dei valori di ACTH e CLU (*Tabella 1*).

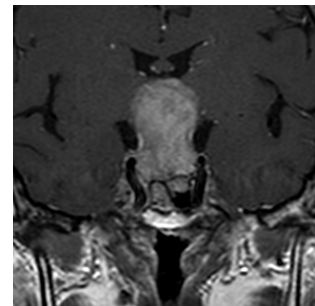


Immagine 1: PitNET intra-sovrassellare RM sella mdc, piano coronale

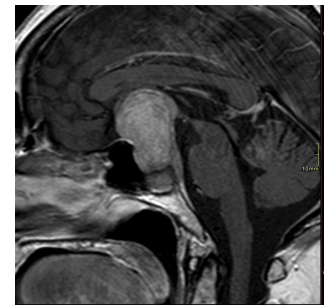


Immagine 2: PitNET intra-sovrassellare RM sella mdc, piano sagittale

	01/2020 (baseline)	07/2020 (post-op)	11/2020 (post-op)
ACTH (pg/ml)	151	56, con cortisolo 14 mcg/dl	126
CLU (mcg/24h, v.n. < 137)	389	8	55

Tabella 1: esami biochimici ormonali pre-operatori (pre-op) e post-operatori (post-op)

Viene pertanto programmato il reintervento in aprile 2021, tuttavia sospeso per consistenza fibrosa del tumore; la paziente viene conseguentemente avviata a radioterapia convenzionale (54 Gy). Il successivo follow-up a cadenza semestrale mostra progressiva riduzione dei valori di ACTH, nonché delle dimensioni del residuo, fino al marzo 2024: in tale occasione si evidenzia infatti un'iniziale risalita dei valori di ACTH (*Tabella 2*), pur con mantenuto trend di riduzione del residuo lesionale alla RM sellare.

	03/2023	03/2024	10/2024
ACTH (pg/ml)	45 – 39.4	75 - 79.3	150
CLU (mcg/24h, v.n. < 102)	15.5	7.2	28.6

Tabella 2: esami biochimici ormonali post-radioterapia

Nonostante la stabilità alla RM sellare, in ottobre 2024 si osserva un ulteriore marcato incremento di ACTH (*Tabella 2*) e comparsa di **tre secondarismi**: il maggiore al passaggio occipite-C1 (*Immagine 3*), i restanti due in sede frontale (*Immagine 4*).

Contestualmente, la paziente riporta gravi deficit neurologici e confusione mentale. Viene posta indicazione a nuova chirurgia sollecita, tuttavia la RM encefalo preoperatoria evidenzia **disseminazione neoplastica leptomenigea** e idrocefalo non ostruttivo. Viene dunque posizionata una derivazione ventricolo-peritoneale a scopo palliativo, con miglioramento clinico transitorio ed exitus a breve distanza.

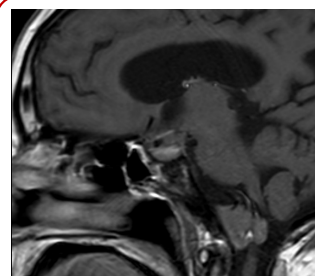


Immagine 3: metastasi extrassellare, al passaggio occipite-C1

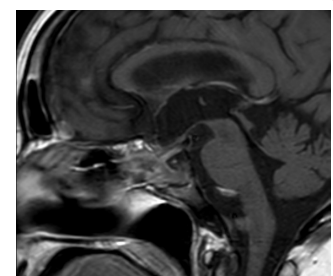


Immagine 4: metastasi in sede frontale

Discussione

L'evoluzione maligna dei PitNET può avvenire in maniera insidiosa: la discrepanza tra l'apparente stabilità del quadro sellare e la disseminazione intracerebrale sottolinea la necessità di esami neuroradiologici estesi all'intera regione encefalica, anche in assenza di segni di progressione locale. Inoltre, la recidiva biochimica di ipercortisolismo richiede stretta attenzione clinica e radiologica sulla possibile diffusione extra-ipofisaria.

Difficilmente i markers istologici costituiscono un elemento predittivo efficace: sebbene in letteratura un Mib-1 >10% sia considerato suggestivo per PitNET aggressivi e con potenzialità di metastatizzazione, valori inferiori non escludono tale possibilità, come nel caso presentato; anche il valore prognostico di p53 è dibattuto e l'assenza di mitosi può risultare ingannevole.

Infine, il rapido decorso impedisce l'attuazione di exeresi chirurgica o terapie oncologiche sistemiche (es: temozolomide), evidenziando la scarsità di opzioni terapeutiche nell'ambito di questi tumori.

Take Home Messages

- I CI sono patologie rare, originano soprattutto da PitNET secernenti e presentano un comportamento molto aggressivo.
- Non esistono marcatori istologici o molecolari attendibili per predire con certezza la progressione a carcinoma.
- In presenza di PitNET secernenti, un **rialzo dell'ormone ipersecreto impone il sospetto per evoluzione maligna**, anche in caso di apparente stabilità radiologica.
- La rapida evoluzione dei CI può limitare l'efficacia terapeutica, rendendo cruciale una sorveglianza precoce e strutturata nei pazienti a rischio.