25° CONGRESSO NAZIONALE AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026

Diagnosi Differenziale dell'Iperprolattinemia in PitNET Non Funzionanti e Prolattino-Secernenti: Il Ruolo di Marcatori Biochimici e Radiologici

B. Crasta*[1,2], L. Demarchis[1,2], A. Giampietro[1,2], P.P. Mattogno[1,3], M. Gessi[1,4], S. Gaudino[1,5], L. De Marinis[1,2], F. Doglietto[1,3], R. Calandrelli[1,5], S. Chiloiro[1,2], A. Bianchi[1,2], A. Pontecorvi[1,2]

[1]Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
[2]UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[3]UOC Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[4]UOC Anatomia Patologica della testa e collo, del polmone e dell'apparato endocrino, Dipartimento di Scienze di laboratorio ed ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[5]UOC Neuroradiologia Diagnostica, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

Introduzione e scopo

Tra le cause di iperprolattinemia, i PitNET prolattino-secernenti (PRL-PitNET) e non funzionanti (NF-PitNET) rappresentano rispettivamente il 34,1–52,5% e il 4,8–9,1% dei casi a seconda delle casistiche[1,2]. Sebbene nei macro-PitNET concentrazioni di prolattina >250 ng/mL siano fortemente suggestive di PRL-PitNET[3], per i micro-PitNET non è disponibile un cut-off validato a causa di un'ampia sovrapposizione con altre eziologie che possono determinare livelli di prolattinemia nella cosiddetta «zona grigia» (25–200 ng/mL). Il presente studio si propone pertanto di valutare l'utilità di parametri biochimici e radiologici nella diagnosi differenziale tra queste due entità.

Materiali e metodi

Di 217 pazienti inclusi nello studio, con sospetto clinico di NF o PRL-PitNET e conferma istologica, sono stati raccolti i livelli di prolattina alla diagnosi, volume e consistenza tumorale, il rapporto tra l'intensità di segnale RM T2w del tumore e della sostanza bianca cerebrale (T2 ratio) e il rapporto tra livelli di prolattina e volume tumorale (PVR, Prolactin-to-Volume Ratio).

Risultati

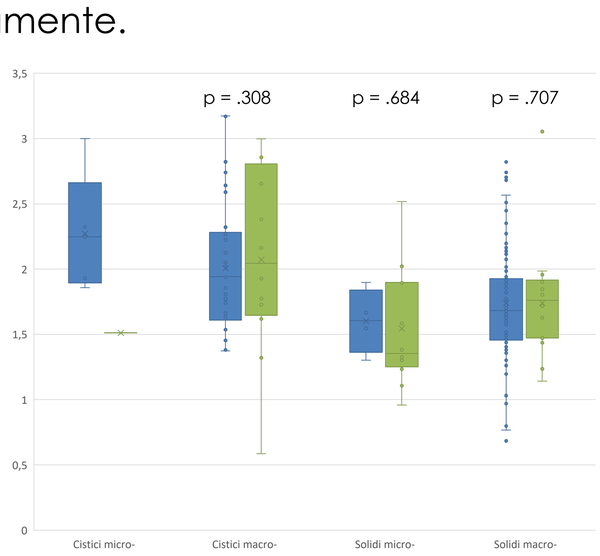
Dei 217 PitNET inclusi (172 NF, 45 PRL), 22 erano micro- (9 NF, 13 PRL) e 195 macro-PitNET (163 NF, 32 PRL; p < .001), di consistenza cistica in 56 casi (43 NF, 13 PRL) e solida in 161 casi (129 NF, 32 PRL; p = .596). Considerata la differenza significativa del T2 ratio tra PitNET cistici e solidi (p < .001), i due gruppi sono stati analizzati separatamente.

Nonostante l'analisi di stratificazione, il T2 ratio non differiva significativamente tra NF e PRL-PitNET, sia nei PitNET solidi (micro- e macro-PitNET, p = .684 e p = .707) sia cistici (nei micro-PitNET 2.25 vs 1.51, nei macro-PitNET p = .308) [Fig. 1].

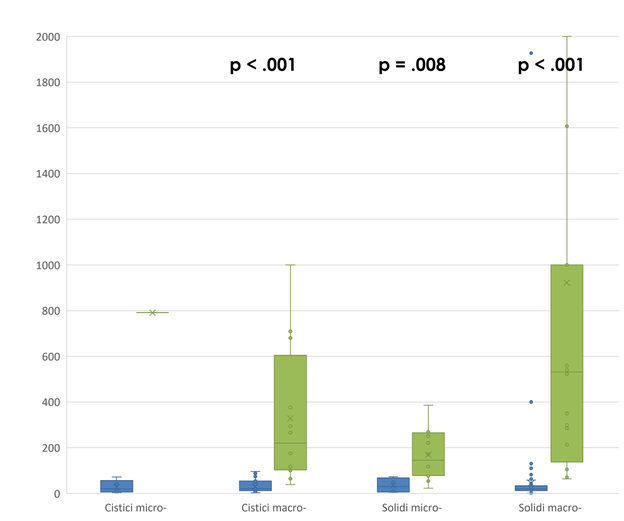
I livelli di PRL e il PVR sono risultati significativamente più elevati nei PRL rispetto ai NF-PitNET in tutti i sottogruppi: micro- (PRL 144.45 vs 30.00 ng/mL, p = .008) e macro-PitNET solidi (PRL 531.0 vs 19.6 ng/mL; PVR 0.226 vs 0.003 ng/mL/mm3, entrambi p < .001), micro- (PRL 791.00 vs 19.61 ng/mL, PVR 0.94 vs 0.02 ng/mL/mm3) e macro-PitNET cistici (PRL 343.07 vs 40.5 ng/mL; PVR 0.13 vs 0.004 ng/mL/mm3, entrambi p < .001), eccetto il PVR nei micro-PitNET solidi (p = 0.78, n = 16) [Fig. 2, 3].

Età (OR = 0.93, p = .001) e PVR (OR = 184512.87, p < .001) sono risultati predittori indipendenti della diagnosi.

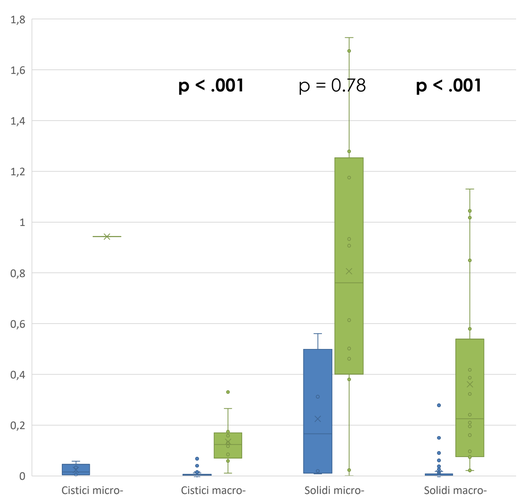
Per la diagnosi differenziale NF vs PRL-PitNET, la curva ROC del PVR ha mostrato un'AUC di 0.956, con un cut-off critico di 0.021 ng/mL/mm³ (Youden = 0.873, sensibilità 89.5%, specificità 97.7%, accuratezza diagnostica globale 91.2%) [Fig. 4].



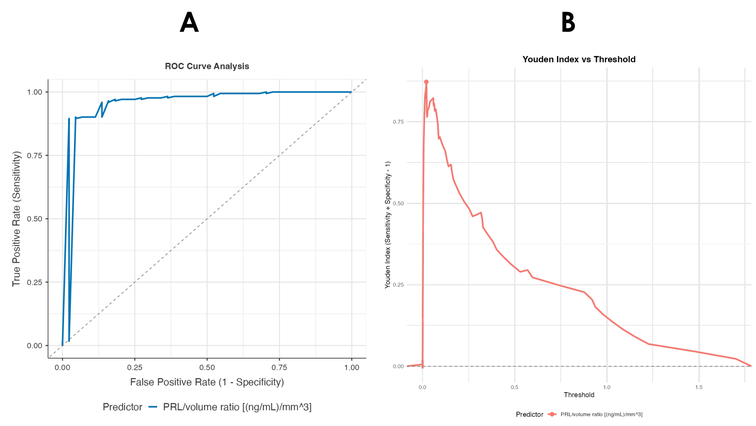
[Fig. 1] T2 ratio nei diversi sottogruppi di NF-PitNET *(blu)* e PRL-PitNET *(verde)*.



[Fig. 2] Valori di PRL (ng/mL) nei diversi sottogruppi di NF-PitNET *(blu)* e PRL-PitNET *(verde)*.



[Fig. 3] PVR nei diversi sottogruppi di NF-PitNET *(blu)* e PRL-PitNET *(verde)*.



[Fig. 4] Analisi della curva ROC del PVR (A) e grafico di ottimizzazione dell'indice di Youden (B).

Discussione

Sebbene il T2 ratio descriva accuratamente la natura strutturale delle lesioni ipofisarie, risulta ancora controverso il suo ruolo nella diagnosi differenziale tra PitNET non funzionanti e prolattino-secernenti[4,6], che si fonda invece sull'integrazione di variabili demografiche e biochimico-volumetriche: l'**età giovanile alla presentazione** e, soprattutto, il parametro combinato **Prolactin-to-Volume Ratio**, come emerge dalla letteratura degli ultimi anni[5,6].

In particolare, l'utilizzo della soglia diagnostica di **0.021 ng/mL/mm³** (che necessita, tuttavia, di ulteriore validazione per definirne l'applicabilità clinica), potrebbe offrire allo specialista uno strumento altamente specifico in grado di ottimizzare l'iter diagnostico nelle iperprolattinemie e guidare tempestivamente il paziente verso la corretta opzione terapeutica, medica o chirurgica.

[1] Korkmaz FN, et al. Determination of the frequency of hyperprolactinemia-related etiologies and the etiology-specific mean prolactin levels. Minerva Endocrinol 2024;49:243-52
[2] Vilar L, et al. Usefulness of prolactin levels in predicting the etiology of hyperprolactinemia in a cohort of 770 patients. Arch Endocrinol Metab. 2024 Sep 11;68:e230391
[3] Shlomo Melmed, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM, Volume 96, Issue 2, 1 February 2011, 273–288
[4] Lewis, D., et al. Quantitative Magnetic Resonance-Derived Biomarkers as Predictors of Function and Histotype in Adenohypophyseal Tumours. Neuroendocrinology, vol. 112, 2021, pp. 276 – 286
[5] Faje A, et al. The Prolactin per Unit Tumor Volume Ratio Accurately Distinguishes Prolactinomas From Secondary Hyperprolactinemia due to Stalk Effect. Endocr Pract. 2022 Jun;28(6):572-577
[6] Wright K, et al. Tumor volume improves preoperative differentiation of prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas. Endocrine. 2021 Oct;74(1):138-145