

ZNAMO LI DOVOLJNO O PINEALNOJ ŽLIJEZDI? NEUROLOŠKI SIMPTOMI KOJI SU DOVELI DO NALAZA ASIMPTOMATSKE CISTE PINEALNE ŽLIJEZDE

TAMARA ŽIGMAN, ROMANA GJERGJA-JURAŠKI, LJERKA CVITANOVIĆ-ŠOJAT*

Pinealna žlijezda je neuroendokrini žlijezda veličine zrna riže, smještena u medijalnoj liniji velikog mozga. Ona je neuroendokrini prijenosnik koji sinkronizirano s fazama svjetla i tame otpušta hormone u krvotok, što je regulirano simpatičkom stimulacijom iz mrežnice. Kroz povijest je njezina lokacija duboko u mozgu predstavljala izazov filozofima sve do 20. stoljeća, kada je na poslijetku potvrđena njezina neuroendokrini priroda. Patofiziološka zbivanja u pinealnoj regiji najčešće su rezultat kompresije okolnih anatomskih struktura, iako i lokalna infiltracija neuralnih struktura kod visoko malignih tumora može voditi do pojave kliničkih simptoma. Razvojem magnetske rezonancije, sve se češće slučajno otkrivaju benigne ciste pinealne žlijezde. Naša iskustva sakupljena tijekom proteklih pet godina uklapaju se u podatke iz svjetske literature da su cistične promjene pinealne žlijezde najvećim dijelom asimptomatske i češće u djevojčica, a slučajno smo ih našli u djece adolescentne dobi koja su došli s neurološkim simptomima. Potrebne su neuroradiološke kontrole, da se na vrijeme uoči eventualna progresija i razvoj neuroloških simptoma, ali i stoga što su u neke djece moguće dileme u razlučivanju između benignog i ekspanzivnog procesa i postavljanja točne dijagnoze. Očekuju se daljnja istraživanja funkcije pinealne žlijezde i njenog utjecaja na fiziološke procese.

Deskriptori: PINEALNA ŽLIJEZDA, CISTA PINEALNE ŽLIJEZDE, NEUROLOŠKI SIMPTOMI

UVOD

Pinealna žlijezda (pinealno tjelešće, epifiza) je mala neuroendokrini žlijezda oblika češera bora, veličine zrna riže (5-8 mm), smještena rostralno-dorzalno od gornjih kolikula, te iza i ispod strije medularis, a na mjestu gdje se lateralno od nje sjedinjuju tijela talamusa. Ona je struktura medijane linije mozga, smatra se ju dijelom epitalamusa. Pinealna žlijezda je građena od pinealocita i stanica neuroglije, a površina žlijezde prekrivena je pinealnom kapsulom. Međustanični prostori pinealne žlijezde sadrže kalcificirani stanični materijal poznat pod nazivom "mozgovni pijesak" (lat. corpora arenacea).

Žlijezda se razvija u tijeku drugog mjeseca gestacije kao divertikul u diencefalnom krovu treće moždane klijetke. Svojom veličinom raste do druge godine života, a kasnije je zapaženo da se težinom postupno povećava od početka puberteta nadalje. U odraslih je tipična kalcifikacija pinealne žlijezde.

Pinealna žlijezda je bogato inervirana simpatičkim noradrenergičnim vlaknima koja potječu iz mrežnice oka, prolaze suprahijazmaskom jezgrom hipotalamusa i gornjim cervikalnim ganglijem. Stimulirani simpatičkim vlaknima, pinealociti luče melatonin i serotonin. Melatonin djeluje regulatorno na luteinizirajući hormon (LH) i folikul-stimulirajući hormon (FSH). Uloga ovog regulatornog lanca u čovjeka nije sasvim razjašnjena, ali je dokazano da hipofunkcija pinealne žlijezde dovodi do preuranjenog puberteta, a hiperfunkcija do zakašnjelog razvoja puberteta. Jednom kada pubertet započne, produkcija melatonina se postupno smanjuje. Iako je funkcija melatonina u čovjeka nedovoljno razjašnjena,

on se često koristi u terapiji poremećaja spavanja. Dakle, pinealna žlijezda je neuroendokrini prijenosnik koji sinkronizirano s fazama svjetla i tame otpušta hormone u krvotok, što je regulirano simpatičkom stimulacijom iz mrežnice oka. Ipak, pravi odnos između pinealne žlijezde i cirkadijanog ritma u čovjeka ostaje nepoznat i predstavlja područje aktivnog istraživanja (1-6).

POVIJESNI OSVRT

Iako je i danas sekretorna aktivnost pinealne žlijezde samo djelomice razjašnjena, kroz povijest je njezina lokacija duboko u mozgu predstavljala izazov filozofima koji su sve do 20. stoljeća, kada je naposljetku potvrđena njezina neuroendokrini priroda, smatrali da ima osobit značaj. U antičkim vremenima smatralo se da je pinealna žlijezda valvula koja regulira protok tzv. "spiritus animalis". Postupno se razvijaju teorije da je pinealna žlijezda mistična žlijezda obilježena mitom, praznovjerjem i okultnim teorijama o njezinoj pretpostavlje-

*KB "Sestre Milosrdnice"
Klinika za pedijatriju
Neuropedijatrijski odsjek

Autor za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Ljerka Cvitanović-Šojat
KB "Sestre Milosrdnice"
Klinika za pedijatriju
Neuropedijatrijski odsjek
Vinogradska 29, 10000 Zagreb
E-mail: ljerka-cvitanovic.sojat@zg.t-com.hr



Slika 1.
Pinealna žlijezda označena je brojem 20.
Preuzeto iz: Nieuwenhuys, Voogd, van Huijzen: *The Human Central Nervous System, a synopsis and atlas, third revised edition*

Figure 1
Pineal gland is marked with number 20.
From: Nieuwenhuys, Voogd, van Huijzen: *The Human Central Nervous System, a synopsis and atlas, third revised edition*

noj funkciji. Filozofski značaj pinealne žlijezde kulminira u 17. stoljeću pojavom i djelom René Descartes-a (1596.-1650.). On je veliki dio svog vremena posvetio istraživanju pinealne žlijezde koju je smatrao "sjedištem duše". Vjerovao je da je ona točka povezanosti intelekta i tijela. Postupno se kroz 18. stoljeće gubi interes za pinealnu žlijezdu, sve dok francuski pisac i filozof Georges Bataille (1897.-1962.) nije uveo koncept "pinealnog oka" kao slijepe mrlje i organa uzbuđenja i delirija kao protutežu zapadnjačkom racionalizmu. Helena Blavatsky (1831.-1891.) i Alice Bailey (1880.-1949.), kao dva teozofska okultistička pisca, razvile su koncept ezoterične pinealne žlijezde i pisale o njezinom okultnom spiritualnom značaju. Smatra se da je pinealna žlijezda ključna za izvođenje jogičke vježbe Kechari Mudra koja je osmišljena za rasplamsavanje spiritualne energije tijela.

Razvojem komparativne anatomije i otkrićem histološke strukture pinealne žlijezde u 20. stoljeću, postupno se razvija teorija neuroendokrine funkcije žlijezde. Ključno je otkriće iz 1958. g. Aarona B. Lerner (1920.-2007.) koji je iz pinealne žlijezde izolirao melatonin i razvio koncept "neuroendokrinog prijenosnika" koji transformira svjetlosnu informaciju iz mrežnice oka u endokrini odgovor koji uključuje sintezu i otpuštanje melatoni-

na, a pinealnu žlijezdu definira kao "biološki sat". Tako se kroz povijest pinealna žlijezda kao "sjedište duše" i organ uzbuđenja i delirija, postupno transformirala u neuroendokrini organ (6-8).

KLINIČKA PREZENTACIJA PROCESA PINEALNE REGIJE

Patofiziološka zbivanja u pinealnoj regiji najčešće su rezultat kompresije okolnih anatomskih struktura, iako i lokalna infiltracija neuralnih struktura kod visoko malignih tumora može voditi do pojave kliničkih simptoma. U nekim je slučajevima, neuroendokrini disfunkcija precipitirana specifičnim faktorima koje luči tumor.

Masivne lezije pinealne regije komprimiraju okolne strukture što rezultira tipičnim kliničkim sindromima. Najčešće prezentacije uključuju glavobolju, mučninu i povraćanje kao rezultat razvoja opstruktivnog hidrocefalusa usljed kompresije akvedukta.

U slučaju kompromitacije gornjih kolkula, bilo direktnom kompresijom ili tumorskom invazijom, rezultat će biti pareza pogleda prema gore u kombinaciji s ili bez pareze zjenice i okulomotoričkog živca. Ovaj sindrom je u 19. stoljeću opisao francuski oftalmolog Henri Parinaud i njemu u čast danas se naziva Parinaud-ov sindrom. Daljnja kompresija periakveduktalne sive tvari može izazvati midrijazu, nemogućnost konvergencije, anizokoriju i retraktorni nistagmus.

Bolesnici se mogu prezentirati motoričkim deficitom, kao što je ataksija ili dismetrija, ako su kompromitirana cerebelarna eferentna vlakna unutar gornjeg cerebelarnog pedunkula. Djeca s tumorima pinealne regije mogu se prezentirati endokrinom disfunkcijom. Hidrocefalus i supraselarni tumori mogu biti uzrok dijabetesa insipidusa. Više specifični endokrini sindromi mogu biti posljedica sekrecije hormona iz tumora zametnih stanica. Lažni preuranjeni pubertet može biti uzrokovan tumorskim lučenjem beta humanog korionskog gonadotropina. Tumori koji zahvaćaju supraselarnu regiju mogu uzrokovati sekundarnu amenoreju i zakašnjeni rast (9-11, 15).

TUMORI PINEALNE REGIJE

Tumori pinealne regije uključuju tumore pinealne žlijezde i okolnih anatomskih struktura. Imaju varijabilnu histološku sliku, koja je rezultat disembrioneze, maligne transformacije pinealnih parenhimskih stanica ili transformacije okolne astroglije. Tumori zametnih stanica su najčešće neoplazme pinealne regije u djece. Dijelimo ih na germinome i tumore koji potječu iz totipotentnih zametnih stanica (embrionalni karcinom, koriokarcinom, yolk sac karcinom, teratom). Pinealni parenhimski tumori se na temelju stupnja diferencijacije dijele na varijante visokog, umjerenog i niskog stupnja malignosti. Primjer za to su primitivni pineoblastom i dobro diferencirani pineocitom koji stoje na suprotnim krajevima spektra.

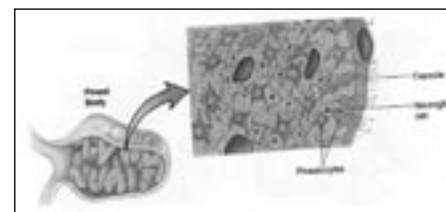
Pineoblastom je agresivni tumor koji po kliničkim karakteristikama nalikuje meduloblastomu. Kada se pojavi u kombinaciji s familijarnim bilateralnim retinoblastomom, riječ je o sindromu trilateralne retinoblastoma.

Pineocitom je manje agresivan tumor koji se najčešće prezentira u doba adolescencije.

U ovoj regiji još se mogu javiti meningeomi, a pinealna regija može biti sjelo metastaza iz udaljenih područja kao i različitih ne-neoplastičnih tvorbi koje su, srećom najbrojnije (9, 13, 14).

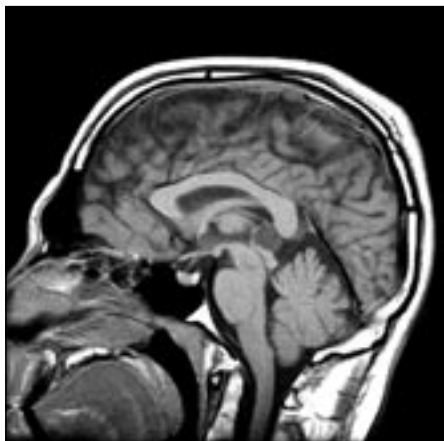
CISTE PINEALNE ŽLIJEZDE

Razvojem neuroradioloških tehnika, posebice magnetske rezonancije, sve se češće slučajno otkrivaju benigne ciste



Slika 2.
Struktura pinealne žlijezde. Preuzeto iz: Gartner, Hiatt: *Color Atlas of Histology, third edition*

Figure 2
Pineal gland structure. From: Gartner, Hiatt: *Color Atlas of Histology, third edition*



Slika 3.
MRI, T1 slika ciste pinealne žlijezde, bolesnik MA. C

Figure 3
MRI, T1 image of pineal cyst, patient MA. C

pinealne žlijezde. Smatra se da se prevalencija u odraslih osoba kreće između 1,1 i 4,3%, a u pedijatrijskoj dobi od 1,5% u dječaka do 2,4% u djevojčica. Radiografski se otkrivaju kao cistične, periferno kalcificirane strukture. One predstavljaju fiziološku varijantu anatomije pinealne žlijezde i jednom dokumentirane, ne zahtijevaju liječenje, već daljnje praćenje. U slučaju da izazovu opstruktivni hidrocefalus ili pokazuju znakove progresije, indicirano je neurokirurško liječenje koje je u vrlo visokom postotku uspješno. Nekada ih je radiološki teško razlikovati od astrocitoma niskog stupnja malignosti ili pineocitoma, stoga je nužno pažljivo praćenje bolesnika putem ponavljanih zapisa magnetske rezonancije da bi mogli biti sigurni da tvorba ne raste.

Pinealne ciste su indikacija za neurokirurški zahvat u slučaju da im je promjer veći od 1,0 cm, u slučaju da je neuroradiološkim tehnikama verificiran opstruktivni hidrocefalus i u slučaju da se kod bolesnika razviju definitivni neurološki znakovi poput Parinaud-ovog sindroma. Iako je nalaz ciste pinealne žlijezde najčešće slučajan i njihova je klinička prezentacija najčešće asimptomatska, u literaturi se mogu naći iznimke kao što je primjer iznenadne smrti u 22-godišnjeg mladića koji je zbog rasta pinealne ciste razvio kronični hidrocefalus, a navodi se i mogućnost iznenadne smrti uslijed rupture ili disekcije ciste.

Ako su simptomatske, ciste pinealne žlijezde najčešće se prezentiraju glavoboljom, znakovima povišenog intrakranijskog tlaka, parcijalnim ili kompletnim Parinaud-ovim znakom, vrtoglavicom, smetnjama vida ili bulbomotorike. Rjeđe se bolesnici mogu prezentirati ataksijom, motoričkim ili senzornim deficitom, mentalnim i emocionalnim smetnjama, epilepsijom, poremećajem cirkadijanog ritma, disfunkcijom hipotalamusa, preuranjenim pubertetom i pojavom sekundarnog parkinsonizma. Simptomatske ciste variraju u veličini od 7 do 45 mm, a kako je već spomenuto, uobičajeno su asimptomatske ako su manje od 10 mm u promjeru (9-12, 16-18).

NAŠA ISKUSTVA

U petogodišnjem razdoblju (1. 1. 2005. - 31. 12. 2009.) analizirali smo bolesnike koji su se prezentirali s neurološkom simptomatologijom, a nalaz u području pinealne regije bio je slučajni nalaz. U navedenom razdoblju na Odsjeku dječje neurologije evaluirano je 14 bolesnika. Bilo je 5 dječaka (36%) i 9 djevojčica (64%). Kako se radilo o hitnim primicima zbog neurološke simptomatologije kod 7/14 djece načinjen je najprije CT mozga i zatim je zbog postavljene sumnje na promjene na pinealnoj žlijezdi načinjena MR mozga u te djece. U ostalih 7/14 je prva slikovna pretraga bila MR mozga.

Cista pinealne žlijezde je neuroradiološki verificirana kod 12/14 bolesnika, od toga 5 dječaka (42%) i 7 djevojčica (58%). Prosječna dob bolesnika iznosila je 15,75 godina (kod dječaka 12,4 godine, a kod djevojčica 16,25 godina). Kod 1/14 bolesnika, djevojčice u dobi od 14 godina je na CT-u mozga nađena je zrnata kalcifikacija pinealne žlijezde promjera 2 mm, na MR mozga je taj nalaz potvrđen. 1/14 bolesnica u dobi od 16 godina imala je prije 13 godina neurokiruršku operaciju ekspanzivne ciste pinealne žlijezde i postavljena je ventrikuloperitonealna drenaža, a kod zadnje hospitalizacije nađena je malfunkcija ventrikuloperitonealne drenaže.

Bolesnici su se prezentirali sljedećim simptomima: glavobolja (8/14), epileptički napad + suženje vidnog po-

lja (1/14), epileptički status (1/14), glavobolja+ vrtoglavica (1/14), psihomotorne noćne atake (1/14), noćni strahovi (1/14), sinkopa (1/14). Niti jedan bolesnik nije imao klinički verificiran endokrinološki poremećaj. U 10/14 bolesnika neurološki simptomi koji su bili razlog hitnog dolaska u bolnicu nisu se mogli povezati s radiološkim nalazom ciste pinealne žlijezde veličine od 4 mm do 10 mm u promjeru (kod 2 bolesnika MR mozga je rađen višekратно), odnosno kalcificiranom pinealnom žlijezdom; svega kod 3 bolesnika preporučeno je daljnje neuroradiološko praćenje pinealne regije.

Kod 2/14 djevojčice koje su se prezentirale glavoboljom, a kod kojih je verificirana cista pinealne žlijezde veličine 8 mm i 10 mm, nakon radiološke evaluacije učinjen uspješan neurokirurški operativni zahvat odstranjenja ciste. Kod 1/14 bolesnika koji se prezentirao epileptičkim statusom, uz neekspanzivnu cistu pinealne žlijezde, nađen je i ekspanzivni proces u području hipotalamusa (hamartom) i dalje se neuroradiološki i neuropedijatrijski prati. Kod 1/14 bolesnica s malfunkcijom ventrikuloperitonealne drenaže uzrok simptoma nije bio recidiv ciste u području pinealne žlijezde.

ZAKLJUČAK

Kroz povijest, pa tako i danas, pinealna žlijezda, njezine fiziološke i patološke promjene, predmet su interesa liječnika, ali i šire okoline. Veliki je broj patoloških zbivanja u području pinealne regije koji može zbuniti i najvrsnijeg kliničara. Paleta kliničkih znakova kojima se proces pinealne regije može prezentirati, ali samim time i na prvi pogled kontradiktorna činjenica da su cistične promjene žlijezde asimptomatske, nameće potrebu da se ovaj problem detaljnije prouči. Naša iskustva sakupljena tijekom proteklih pet godina uklapaju se u podatke iz svjetske literature da su cistične promjene pinealne žlijezde najvećim dijelom asimptomatske i češće u djevojčica, a najčešće ih slučajno nalazimo u djece adolescentne dobi koji dolaze na pedijatrijski odjel s akutnom neurološkom simptomatologijom. Ipak, kod malog postotka djece, potrebne su redovite neuroradiološke kontrole, da se na vrijeme uoči eventualna progresija i razvoj ne-

uroloških simptoma, ali i stoga što su u neke djece moguće dileme u razlučivanju između benignog i ekspanzivnog procesa i postavljanja točne dijagnoze. Neuroendokrini funkcija pinealne žlijezde je do sada samo djelomično razjašnjena, u naših bolesnika nismo imali kliničke znakove koji bi upućivali na endokrinološke poremećaje.

LITERATURA

- Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition. From Kuttesch, Ater: Chapter 497, page 2135.
- Mardešić i sur. Pedijatrija, sedmo, dopunjeno izdanje. Dumić: Poglavlje 18.3, stranice 609-10.
- Judaš, Kostović: Temelji neuroznanosti, prvo izdanje. Iz Judaš: Poglavlje 5, stranica 49.
- Nieuwenhuys, Voogd, van Huijzen: The Human Central Nervous System, a synopsis and atlas, third revised edition. From Part 1, page 17.
- Gartner, Hiatt: Color Atlas of Histology, third edition. From Chapter 10, pages 192-215.
- Pineal gland, <http://en.wikipedia.org>.
- Lopez-Munoz F, Marin F, Alamo C: The historical background of the pineal gland: I. From a spiritual valve to the seat of the soul, Rev Neurol. 2010; 50 (1): 50-7.
- Lopez-Munoz F, Marin F, Alamo C: The historical background of the pineal gland: II. From the seat of the soul to a neuroendocrine organ, Rev Neurol. 2010; 50 (2): 117-25.
- Bruce, Kennedy, Ogden, Anderson: Pineal Tumors, www.emedicine.com.
- Al-Holou WN, Maher CO, Muraszko KM, Garton HJ: The natural history of pineal cysts in children and young adults. J Neurosurg Pediatr. 2010; 5 (2): 162-6.
- Bosnjak J, Budisic M, Azman D, Strineka M, Crnjakovic M, Demarin V: Pineal gland cysts-an overview, Acta Clin Crat. 2009; 48 (3): 355-8.
- Al-Holou WN, Garton HJ, Muraszko KM, Ibrahim M, Maher CO: Prevalence of pineal cysts in children and young adults. Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2009; 4 (3): 230-6.
- Papaioannou G, Sebire NJ, McHugh K: Imaging of the unusual pediatric blastomas. Review article. Cancer Imaging. 2009; 9 (1): 1-11.
- Korogi Y, Takahashi M, Ushio Y: MRI of pineal region tumors. J Neurooncol. 2001; 54 (3): 251-61.
- Milroy CM, Smith CL: Sudden death due to a glial cyst of the pineal gland. J Clin Pathol. 1996; 49 (3): 267-9.
- Sekiya T, Suzuki S, Iwabuchi T: Pineal cyst: its diagnosis and treatment. No Shinkei Geka. 1994; 22 (8): 715-21.
- Costanzo Adi, Tedeschi G, Di Salle F, Golia F, Morrone R, Bonavita V: Pineal cysts: an incidental MRI finding? Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1993; 56: 207-8.
- Klein P, Rubinstein L: Benign symptomatic glial cysts of the pineal gland: a report of seven cases and review of the literature. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1989; 52: 991-5.

Summary

DO WE KNOW ENOUGH ABOUT PINEAL GLAND? NEUROLOGICAL SYMPTOMS THAT LED TO ASYMPTOMATIC PINEAL CYST FINDING

T. Žigman, R. Gjergja-Juraški, Lj. Cvitanović-Šojat

Pineal gland is a neuroendocrine gland, size of a rice bean, situated in the median line of the brain. It is a neuroendocrine transducer, which releases hormones synchronized with light and dark phases, under regulation of retinal sympathetic stimulation. Historically, its location deep in the brain was a challenge to philosophers until 20th century when its neuroendocrine nature was discovered. Pathophysiological processes in the pineal region most commonly result in compression of surrounding structures, even though malignant tumors may lead to local infiltration of neural structures and cause clinical symptoms. With magnetic resonance imaging development, pineal cysts are more often accidentally diagnosed. Our experience in a five year period is similar to the world literature data, that pineal cysts are mostly asymptomatic and more often found in girls. They are most often diagnosed accidentally in adolescents with neurological symptoms. Smaller percentage of children with pineal cysts requires neuroradiologic controls to detect progression and development of symptoms on time, also to clarify present dilemmas concerning exact diagnosis between benign and expansive lesions. We can expect further explanation of pineal function and its influence on physiological processes.

Descriptors: PINEAL GLAND, PINEAL CYST, NEUROLOGICAL SYMPTOMS