

REVISIONES

La glándula pineal en el niño. II. Mecanismos de regulación y función neuroendocrina. Fisiopatología tumoral

C. M. DEL AGUILA, J. L. CASTILLO y D. ACUÑA

RESUMEN: La pineal, es una glándula endocrina cuyos procesos metabólicos y de síntesis hormonal no presentan una actividad constante a lo largo del día, sino que exhiben un perfecto ritmo circadiano derivado de una precisa regulación dependiente del fotoperíodo ambiental y de otras hormonas del sistema endocrino. Su función, muy estudiada y bastante dilucidada en diferentes especies animales, está todavía iniciándose en el hombre. Su característica más importante es que está en relación con aquellos cambios endocrinos, sobre todo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, que se producen en momentos cruciales del desarrollo (diferenciación sexual fetal, pubertad, ciclo ovárico, embarazo, etc.). De forma que las alteraciones de la glándula pineal, principalmente las de origen tumoral, pueden afectar seriamente, y alterar patológicamente, las funciones del sistema reproductor, así como de otras funciones del sistema nervioso central. **PALABRAS CLAVE:** GLÁNDULA PINEAL. INFANCIA. REGULACIÓN NEUROHUMORAL. FISIOPATOLOGÍA TUMORAL.

THE PINEAL GLAND IN THE CHILD. II. REGULATION MECHANISMS AND NEUROENDOCRINE FUNCTION. TUMORAL PHYSIOPATHOLOGY (SUMMARY): The pineal is an endocrine gland whose metabolic and hormonal synthesis exhibiting an typical circadian rhythm linked to the environmental photoperiod and other endocrine hormones. Pineal gland function is being elucidated in most animal species, but it is still poorly known in man. An important feature of this gland is its relationship with several endocrine changes such as those of the hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis, which are produced in critical moments of development (fetal sexual differentiation, puberty, ovarian cycle, pregnancy, etc.). Thus, pineal gland alterations, mainly those of tumoral origin, can seriously affect and pathologically alter the reproductive functions, as well as other central nervous system functions. **KEY WORDS:** PINEAL GLAND. CHILDHOOD. NEURO-HORMONAL REGULATION. TUMORAL PHYSIOPATHOLOGY.

I. FISIOLÓGIA DE LA GLÁNDULA PINEAL

Los mecanismos bioquímicos que permiten los procesos metabólicos y de síntesis hormonal en la glándula pineal, y que hemos visto en la primera parte de es-

ta revisión, no presentan una actividad constante a lo largo de las 24 horas del día, sino que sufren una serie de variaciones cíclicas, debidas algunas de ellas al estar sometida la pineal a una precisa regulación dependiente del fotoperíodo

ambiental, y otras debidas al propio efecto regulador que determinadas hormonas ejercen sobre dicha glándula.

A. Regulación nerviosa y lumínica

Se ha descrito un ritmo circadiano de melatonina en la mayoría de los animales estudiados: hombres, mamíferos, pájaros, etc. Lo más destacable de este ritmo es la presencia de altos niveles nocturnos de melatonina y bajos niveles diurnos (Figura 1) (52). Este ritmo presente en los fluidos orgánicos (orina, plasma, y LCR) es la expresión del que tiene lugar a nivel de la glándula pineal, que a su vez está en relación con la actividad de sus enzimas y productos de síntesis y que está regulado por el fotoperíodo.

El fotoperíodo va a ejercer sobre la pineal un efecto importante a través de las terminaciones nerviosas simpáticas que llegan a la glándula (Figura 2). A este nivel el neurotransmisor más importante es la

noradrenalina, que actúa sobre β -receptores (β_1) presentes en la membrana del pinealocito, variando su número y/o sensibilidad a lo largo del día (52, 53). Como resultado de la interacción noradrenalina-receptor β_1 , se va a producir un aumento brusco en la producción de AMPc debido al incremento en la actividad de la adenilclasa. Esta elevación del AMPc media todos los efectos de la noradrenalina incluyendo el aumento de la actividad de la N-acetiltransferasa (NAT), disminución de serotonina y aumento de la N-acetil-serotonina (NAS) y melatonina durante la noche.

Este aumento del AMPc induce una elevación de NAT a través de dos mecanismos fundamentales:

- Determina un incremento del ARNm necesario para la síntesis de NAT.
- Podría inducir la síntesis de una proteína necesaria para que la NAT aumente su actividad (52, 54).

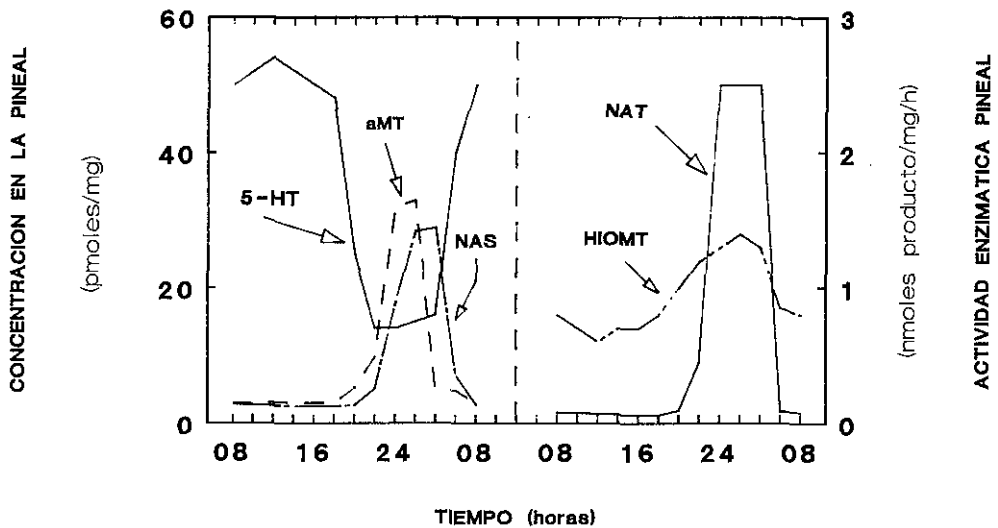


FIG. 1. Ritmos circadianos en la glándula pineal. Izquierda: niveles de melatonina (aMT), N-acetilserotonina (NAS) y 5-Hidroxitriptamina (5-HT). En el caso de la 5-HT los valores estarían expresados como 10^3 pmoles/mg. Derecha: actividad de la N-acetiltransferasa (NAT) e Hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT)

Durante el día la luz va a provocar que a nivel de las terminaciones simpáticas no se libere noradrenalina; por tanto, durante el día hay una caída en los niveles de AMPc y una inactivación de la actividad NAT. Esto permite que se recuperen las provisiones de serotonina y que se bloquee la formación de NAS y melatonina; como resultado, la secreción de esta última disminuye. Por tanto, durante el día, los niveles de serotonina estarían altos mientras que los NAS y melatonina estarían bajos.

En la oscuridad ocurre lo contrario: aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas y, como consecuencia, hay un aumento en la producción de melatonina, consecuencia de un aumento en la actividad NAT e HIOMT (Hidroxiindol-O-metiltransferasa) de la pineal, si bien esta última responde peor a los cambios de iluminación, por lo que sus variaciones son menos acentuadas (52, 55).

Todo este control puede ser más complejo de lo que hoy se piensa si se tiene en cuenta que cada día existen más datos a favor de la participación de otros neurotransmisores distintos de la noradrenalina: serotonina (56, 57), prostaglandinas, taurina (56), octopamina (52); y de otros receptores de membrana distintos de los β_1 : alfa-pre- y postsinápticos (58).

Se ha postulado la existencia de un reloj endógeno que estaría localizado principalmente en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Este reloj biológico marcaría el ritmo al cual la pineal funcionaría, y de esta forma la glándula pineal a su vez sincronizaría el resto de los ritmos endocrinos (y quizás de los no endocrinos). A favor de esto habla el que la destrucción de este núcleo hace desaparecer los ritmos circadianos de NAT y serotonina. Además, la pineal también se regula por la intensidad luminosa que incide sobre la retina; este

último factor parece que va a controlar el período y amplitud de los ritmos pineales (59).

B. Regulación humoral

Además del control lumínico anteriormente expuesto, existe otro de tipo hormonal. La conjunción entre uno y otro va a ser quizá el mecanismo más importante que determine el correcto funcionamiento de la glándula pineal (Figura 2).

Parece claro que la pineal es una glándula en la que se desarrollan a la vez mecanismos de transducción neuroendocrina y endocrina-endocrina: es un órgano al que llegan señales neuronales y endocrinas que portan información del medio interno ante la que reacciona la pineal dando una respuesta de carácter hormonal.

Desde el principio, se enfocó el estudio de la pineal sospechándose que se trataba de una glándula decisiva en la modulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en animales, poniéndose de manifiesto la existencia de un eje pineal-gonadal. Hoy en día se dispone también de información sobre otras señales hormonales que afectan a la función pineal y viceversa, describiéndose otros ejes endocrinos importantes, como el eje pineal-suprarrenal (60).

Con respecto al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la mayoría de los conocimientos actuales se han obtenido estudiando la actividad de dos enzimas importantes en el metabolismo de los indoles de la pineal como son el HIOMT y la NAT. Los estudios realizados en relación a la actividad de la NAT, han indicado que si bien este enzima era fuertemente dependiente del período de luz, apenas se modificaba en función de la fase del ciclo estrogénico (61, 62, 63). Respecto al HIOMT, aunque se encontraron modificaciones del pico nocturno de secreción en distintos mo-

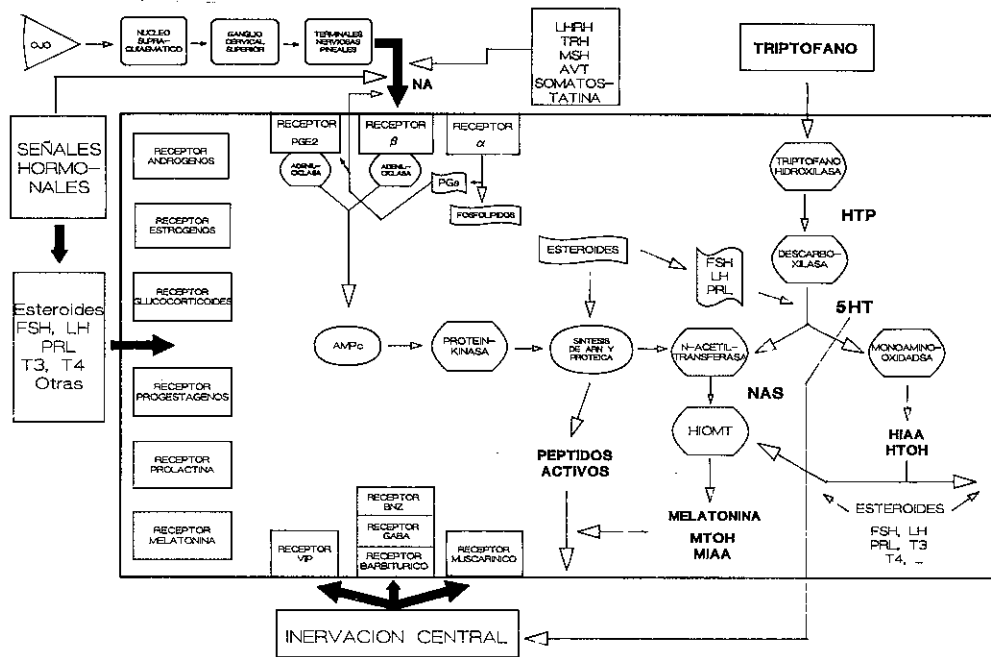


FIG. 2. Esquema general de los factores (neurales y endocrinos) que afectan a la glándula pineal. NA: noradrenalina; HTP: hidroxitriptófano; 5HT: serotonina; NAS: N-acetilserotonina; HIAA: hidroxindolacético; HTOH: hidroxitriptofol; MTOH: metoxitriptofol; MIAA: metoxindolacético

mentos del ciclo, la actividad media que presenta a lo largo del mismo no varía demasiado (64). En las mujeres hay que señalar que la melatonina sérica y urinaria (medidas por RIA) varían en función del ciclo reproductivo (65): los niveles matinales de melatonina sanguínea aparecen bajos en los días anteriores a la ovulación y altos en la menstruación (65, 66). Por otro lado, la concentración de 5-hidroxitriptofol en la fase lútea era la mitad de la que había en la fase folicular (66). Además, los niveles de melatonina descienden en la menopausia: se ha postulado que los cambios tanto de melatonina como de gonadotropinas que ocurren en este período no dependen solamente de alteraciones en su secreción, sino también, y de forma significativa, de variaciones en su aclaramiento renal (67).

Se han descrito receptores en la glándula pineal para: estradiol, testosterona, dihidrotestosterona, progesterona y prolactina (61, 68) (Figura 2). Un hecho importante del control de las hormonas reproductoras sobre la pineal es el que se lleva a cabo a través de los cambios en la actividad neural de los nervios aferentes: teóricamente, la hormona puede actuar a cualquier nivel de la vía neural, desde el núcleo supraquiasmático (NSQ), pasando por el ganglio cervical superior (GCS), hasta la vía postganglionar simpática de la pineal (57, 68). Otro mecanismo por el que las hormonas sexuales pueden controlar la actividad pineal sería por la inducción de una segunda hormona: por ejemplo, la vasotocina (68).

El esteroide más estudiado hasta ahora ha sido el estradiol, que actúa a nivel del

metabolismo pineal regulando el contenido de HIOMT (63, 64) y la liberación de melatonina (69). La integridad de la conexión simpática pineal es necesaria para mantener un adecuado nivel de receptores pineales para el estradiol: ello sería una indicación de la existencia en el sistema neuroendocrino de un receptor hormonal controlado por un neurotransmisor, a través de eventos iniciados por la interacción de moléculas transmisoras con los receptores β -adrenérgicos (61, 67).

El estradiol afecta a la actividad de la HIOMT pineal de tal manera que su descenso provoca una estimulación de la enzima, y un aumento del estradiol provoca su inhibición (70). Ello lo hace de forma directa, si bien algunas evidencias hacen pensar que estos efectos sean mediados por cambios en los niveles de FSH o LH (que aumentan la actividad de la HIOMT) o bien a través de cambios en los impulsos nerviosos aferentes que llegan a la glándula (61). Por el contrario, la actividad pineal de la NAT no parece ser sensible a los efectos del estradiol (71).

Se ha visto que la actividad metabólica de la pineal se modifica en diversas formas ante la administración de testosterona. Existen receptores para testosterona y dihidrotestosterona tanto en el núcleo como en el citosol de los pinealocitos (68). Se piensa que el efecto de la testosterona sobre la pineal podría tener lugar a través de su paso a estradiol, lo cual es posible ya que existe en la pineal la vía metabólica por la cual los andrógenos se aromatan a estrógenos (72).

Existen receptores específicos para la progesterona que parecen localizarse a nivel del citosol de los pinealocitos. La glándula pineal puede ser la única estructura neuroendocrina en la que la progesterona tendría la capacidad de producir cambios en su función en ausencia de la adminis-

tración de estradiol (61). En cuanto a la prolactina, hay evidencias de la existencia de receptores de alta afinidad para esta hormona en la pineal (61), con función estimulante de la actividad de la HIOMT (57).

Algunas funciones metabólicas se alteran tras el tratamiento con FSH y LH: la velocidad de recambio de noradrenalina disminuye en la pineal (por inhibición de la MAO B), aumentando en el GCS (por incremento de la MAO A) (73). La velocidad de recambio de serotonina también se ve afectada (quizás por modificaciones en la MAO pineal) (68); además, las gonadotropinas también actúan sobre la actividad de la HIOMT, estimulándose (74).

Aparte de estas hormonas hay otras muchas que también van a ejercer un control sobre el metabolismo pineal, como son: TRH, somatostatina, ACTH, aldosterona, tiroxina, y la propia melatonina (57).

II. MELATONINA EN HUMANOS

A. *Farmacocinética*

La melatonina en el plasma se encuentra unida a la albúmina, siendo los sitios de unión a la misma de alta capacidad y baja afinidad. Esta unión a proteínas es aproximadamente de un 50-60 % (75, 76). La vida media de la melatonina es de 5,6 minutos en sujetos normales, y la fase de eliminación es de 43,6 minutos (77).

La mayor parte del metabolismo de la melatonina se realiza en el hígado, hecho que queda patente por los altos niveles de melatonina presentes en individuos cirróticos (77). A este nivel es transformada en 6-hidroxisulfato o glucurónido de melatonina y eliminada por la orina.

Los niveles de melatonina guardan una relación directa entre la sangre y la orina.

Sus cifras oscilan alrededor de 30 pg/ml durante el período luminoso y de 40-150 pg/ml en el período de oscuridad en sangre (78), con una excreción urinaria entre 23 ng/12h por la noche, y 12 ng/12h por el día. En LCR también es posible determinarla y sus niveles son ligeramente inferiores a los presentes en sangre y orina (79, 80). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas determinaciones han sido hechas, en un gran número de casos, en enfermos con patología encefalomeníngea, por lo que tampoco pueden ser valoradas absolutamente.

Los datos disponibles sobre la excreción urinaria de metabolitos conjugados de la melatonina indican que ésta es del mismo orden de magnitud que la producción de melatonina, es decir de $\mu\text{g}/\text{día}$; mientras que la excreción de melatonina libre representa una fracción muy pequeña, $\mu\text{g}/\text{día}$. Esta excreción urinaria se hace fundamentalmente en forma de 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina (81).

B. Melatonina en el niño. Desarrollo prepuberal

La pineal fetal humana contiene y sintetiza arginina-vasotocina (AVT) que podría actuar probablemente como un factor antigonadotrófico (82), lo que hablaría en favor de la existencia de una función pineal en el feto. Además, la melatonina atraviesa la barrera placentaria, pasando fácilmente de la circulación materna a la fetal. Esta vía de paso puede hacer que el feto en desarrollo esté expuesto al ritmo circadiano de la melatonina en estadios iniciales del desarrollo, y así la melatonina puede ser capaz de influenciar algún aspecto del desarrollo fetal. Este proceso también puede servir para la introducción del feto en los mecanismos rítmicos endógenos, que podría ser importante para proveerlo de una señal circadiana anterior

a la aparición de su habilidad endógena para crearla. La señal serviría para coordinar la fisiología del feto con la luz ambiental. Estas consideraciones conducen al interesante concepto de que la fisiología de la melatonina circulante en el feto, ya desde etapas tempranas de su desarrollo, sería exactamente igual al del adulto hasta el momento en el cual el feto adquiere la capacidad de fabricar y secretar melatonina por sí mismo (52).

La melatonina aumenta durante el embarazo (83), y aparecen niveles detectables de esta hormona en el líquido amniótico al final de la gestación (84, 85). Incluso en el parto, los niveles de melatonina son máximos con respecto a otras fases del embarazo. Esto último parece deberse al efecto que el *stress* tiene sobre la síntesis de melatonina. La mayor fuente de melatonina para el líquido amniótico parece ser la orina fetal, aunque una producción considerable podría estar en forma de metabolitos conjugados. No se sabe cuál es la velocidad relativa de catabolismo de la melatonina del líquido amniótico en comparación con la de la circulación materna, pero una proporción muy lenta podría considerarse lógica y concordante con las altas concentraciones encontradas en el líquido amniótico en comparación a la existentes en las circulaciones umbilical y materna (84, 85).

Estudios recientes han demostrado que la melatonina es transportada de la circulación materna al lactante en la leche (86). Parece razonable sospechar que antes de que el recién nacido pueda fabricar por sí mismo melatonina y generar un ritmo de esta hormona, este ritmo podría ser generado por la transferencia de melatonina a través de la secreción láctea. El aumento de melatonina transportada y los niveles resultantes en la circulación neonatal no han sido determinados. Ninguno de estos aumentos de melatonina han sido tenidos

en cuenta a la hora de realizar los preparados comerciales de leche, y sería interesante la realización de un estudio serio sobre su significación.

C. *Melatonina y desarrollo puberal*

Sin duda alguna uno de los aspectos de la fisiología pineal que más controversia ha despertado, y que a la vez es uno de los más estudiados, es el papel que la glándula pineal juega en el inicio de la pubertad y de la maduración sexual. La asociación entre la glándula pineal y función reproductora empezó a sospecharse a finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se tuvo la oportunidad de observar que algunos niños que presentaban un tumor pineal tenían asociado un cuadro de pubertad precoz (4, 5).

En la rata y otros animales (87, 88), está demostrado que la glándula pineal juega un papel importante en el inicio de la maduración sexual. El retardo de la maduración sexual inducido por la pineal es más obvio cuando los animales son sometidos a privación luminosa y a maniobras conocidas que exageran la actividad antigonaotrófica de la pineal (89-92). Los estudios en ratas indican que la pubertad y la maduración gonadal están asociados a un descenso en los niveles plasmáticos de melatonina (89, 91).

SILMAN y cols. (93) encuentran que existe un marcado descenso de la melatonina en escolares antes de que los primeros signos de pubertad se hagan evidentes, y antes de que los incrementos de gonadotrofinas y testosterona se hagan patentes (94). ATTANASIO y cols. (95) más recientemente, obtienen resultados que corroboran los obtenidos por SILMAN y cols. (93); encuentran que en niños de 1 a 5 años los niveles de melatonina son significativamente más altos que en edades comprendidas entre 6 y 10 años (niños en

estadio I de Tanner de desarrollo puberal); a su vez, estos valores eran más altos que en edades posteriores. Para ATTANASIO y cols. (95), esto podría significar que la primera caída tuviese un carácter cualitativo (cambio en precursores como serotonina y N-acetil-serotonina) y el descenso posterior podría ser cuantitativo.

Una posible explicación para este descenso en los valores de melatonina circulante con el inicio de la pubertad la aportan LEMAITRE y cols. (81), quienes observan que la eliminación diaria de hormona en recién nacidos, disminuye en lactantes y aumenta progresivamente en niños jóvenes (1-4 años) y en niños mayores (4-13 años), para finalmente descender en adultos. Observaciones que están totalmente de acuerdo con las de SILMAN y cols. (93). Por tanto, existiría una disminución progresiva en los niveles de melatonina circulante desde el nacimiento hasta la edad adulta. Este descenso es más marcado en la crisis genital del recién nacido y al inicio de la pubertad, lo cual coincide con el momento de la diferenciación sexual (83). En cualquier caso, este descenso podría estar en concordancia con una caída progresiva de los niveles de melatonina con la edad (96), o bien podría tratarse de un cambio en el nivel de β -receptores presentes en la membrana del pinealocito a lo largo de las 24 horas (97). De todas formas, parece que existen diferencias entre sexos con respecto a esto, y así SILMAN (93) no encuentra caída en los niveles de melatonina en niñas al inicio de la pubertad. Incluso dentro de la pubertad, otros trabajos (94) hacen referencia a un aumento en los niveles de producción de melatonina en niñas en un estadio Tanner II del desarrollo puberal, en relación a lo que sucede en otros estados, que se debe a un aumento en la secreción nocturna,

mientras que en chicos no se encontró diferencias en relación al estado puberal.

De todas formas, las observaciones sobre estos puntos son muy contradictorias. Al igual que TETSUO y cols. (94), PENNY (98) encuentra que niños y niñas con signos iniciales de pubertad (estadio II de Tanner) mostraban un incremento significativo en la excreción de melatonina.

Este autor encuentra también (99) diferencias entre ambos sexos, y así observa que este incremento era mayor en niñas que en niños (debido no sólo a una mayor amplitud de los episodios secretores, sino también el mayor tanto por ciento de incremento de cada episodio secretor). Parece pues ponerse de manifiesto en estas observaciones la posible existencia de un metabolismo pineal distinto en niños y niñas en la pubertad (66).

Por otro lado, otros trabajos no muestran diferencias en los niveles de melatonina plasmática entre prepúberes y púberes, ni tampoco entre los distintos estadios de la pubertad (100, 101).

En conclusión, la idea predominante es que la pineal tiene un papel importante en el inicio de la pubertad, puesto que si bien las contradicciones parecen evidentes hay una serie de factores que en cierta forma podrían explicar estas diferencias:

— Diferentes métodos de medida: por ejemplo SILMAN y cols. (93) emplean cromatografía de gases, mientras que LENKO y cols. (100), que obtiene resultados opuestos, emplea radioinmunoanálisis.

— Las diferencias entre sexos podrían deberse a que en la mayoría de los trabajos los grupos de niños y niñas tienen la misma edad, olvidando que las niñas maduran sexualmente antes que los niños (93).

— La no uniformidad en la hora del día para hacer las tomas.

FEVRE y cols. (102) observan la existencia de picos nocturnos paralelos de LH y melatonina en chicos puberales, lo que puede indicar que la concentración periférica de melatonina durante la pubertad es incapaz de prevenir la secreción espontánea de LH en este período; esto podría hablar a favor de un descenso en la sensibilidad de la hipófisis hacia la melatonina, como también han apuntado otros trabajos (103).

A pesar de que la mayoría de los estudios realizados relacionando pineal y pubertad se han hecho en base a mediciones de la principal hormona pineal, la melatonina, la idea de muchos investigadores es de que la pineal podría ser un regulador de la pubertad, a través de otros productos pineales como la arginina-vasotocina (104), producto que está presente en la pineal, plasma y LCR del niño y que desaparece después de la pubertad. La vasotocina puede ser un potente estímulo de la secreción de melatonina, y una de las teorías actuales que pretenden explicar los mecanismos por los que se indican los procesos puberales se basa precisamente en estas dos hormonas (104).

III. TUMORES PINEALES

La existencia de tumores pineales es conocida desde el año 1800, recibiendo distintos nombres. KRABBLE en 1923 (105) introdujo el término pinealoma que fue aplicado más tarde a todos los tumores originados a partir de la glándula pineal y porción posterior del tercer ventrículo. En 1944, RUSSELL (106) hizo la distinción entre tumores del parénquima celular pineal y otro grupo que llamó teratomas atípicos. FRIEDMAN en 1947 apoyó el concepto de RUSSELL y enfatizó el hecho de que los teratomas atípicos eran idénticos en apariencia a los carcinomas de células esfenoidales del testículo y los llamó semi-

nomas o germinomas, comprobando la gran radiosensibilidad de estos tumores (107).

En 1970 RUSSELL y RUBINSTEIN publicaron una clasificación de los tumores de la región pineal que fue muy aceptada (108) (Tabla 1).

Los tumores de la región pineal son al menos un 2 % de todas las neoplasias intracraneales, y en la edad pediátrica representan un 3-8 % de los tumores intracraneales. Más del 50 % de todos los tumores pineales se encuentran en pacientes menores de 20 años (109). Según ABAY (109), estos tumores son más abundantes en varones (77 %).

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS LESIONES EN LA REGION PINEAL

-
- I. *Tumores de células germinales*
 - a. Germinoma (teratoma atípico)
 - b. Teratoma y tumores teratoides
 - c. Corioepitelioma
 - d. Carcinoma embrionario
 - e. Rabdomiosarcoma
 - f. Combinaciones de los anteriores
 - II. *Tumores celulares del parénquima pineal*
 - a. Pineoblastoma
 - b. Pinealocitoma
 - c. Pinealocitoma/blastoma
 - III. *Otros tumores*
 - a. Gliomas (astrocitoma, espongio-
blastoma)
 - b. Ganglioneuroma y ganglioglioma
 - c. Meningioma
 - d. Melanoma
 - IV. *Lesiones vasculares y císticas no neoplásicas*
 - a. Quistes degenerativos
 - b. Quistes aracnoideos
 - c. Lesiones vasculares:
 - 1. Aneurisma de la vena de Galeno
 - 2. Malformación arteriovenosa
 - d. Cisticercosis.
-

El parénquima pineal contiene dos tipos fundamentales de células: una célula grande o pinealocito y una célula pequeña o pineoblasto, que se asemeja al linfocito y que parece ser una forma inmadura de los anteriores. El pineocitoma surge de las células grandes y el pineoblastoma de las células pequeñas. Los tumores se originan a partir de inclusiones situadas en la línea media de células germinales pluripotenciales y de derivados más maduros de una de las hojas blastodérmicas, en el lugar donde se sitúa la glándula pineal y la pared posterior del tercer ventrículo (110).

Los más frecuentes de todos son los originados de células germinales y de pinealocitos (109-111). De éstos, los pinealomas son los más frecuentes que los de células germinales. Los tumores de células germinales se caracterizan por tener menos tendencia a calcificar de lo que lo hacen los pinealoblastomas y pineocitomas (112).

Existen muy pocos trabajos sobre gliomas en esta región. Para explicar la infrecuente localización aquí hay dos posibles razones:

— Las células habituales gliales, incluyendo astrocitos, o son escasas o no se ven afectadas por los estímulos yatrógenos que afectan a otras células iguales del SNC.

— Los gliomas que aparecen en esta región simplemente no son recogidos por no diferir demasiado de los gliomas de otra parte del cerebro.

La presencia familiar de neoplasias cerebrales es bien conocida. Dos neoplasias, meduloblastoma y pinealoblastoma, pertenecen al grupo de tumores primitivos de origen neuroectodérmico que se encuentran casi exclusivamente en niños (110). Ha sido estudiada recientemente la asociación de pinealoblastoma y retinoblastoma en un mismo niño (113). El retinoblastoma es uno de los cánceres he-

reditarios. Clínicamente aparece de forma esporádica unilateralmente, debido a una mutación somática, o bien de forma familiar y bilateral, mostrando a menudo una forma de transmisión dominante y causado probablemente por mutación germinal (114).

La presencia de pinealoblastoma en niños es de 0,1/millón, por ello la aparición del tumor en una madre e hija (como sucede en el caso presentado por LESNICK y cols. (115) es altamente improbable.

Numerosos autores han estudiado la asociación de tumores retinianos y pineales malignos, por lo que ha sido llamado «retinoblastoma trilateral» (113). El desarrollo del pinealoblastoma en presencia de retinoblastoma representa una forma ectópica del mismo. No se conoce que la radioterapia sea causante de tumores pineales, la región está claramente fuera del campo de irradiación en el tratamiento del retinoblastoma (114). Parece pues, que debe de haber una relación causal entre pinealoblastoma y retinoblastoma. Considerando la evolución no debería de ser sorprendente. En los vertebrados inferiores, la glándula pineal contiene fotorreceptores. Además, los pinealoblastomas y retinoblastomas son histológicamente indistinguibles (116). La forma de heredarse, dominante, sugiere que un único cromosoma (o locus de un cromosoma) es responsable de la aparición del retinoblastoma. Se ha intentado justificar por la presencia en algunos de estos casos de deleciones en el cromosoma 13, aneuploidia y trisomía X. Pero ENHLERS y cols. (114), en el caso estudiado por ellos de retinoblastoma y pinealoblastoma, demuestran la normalidad genética, lo cual pondría en duda el significado real de las anomalías genéticas descritas antes. Consideran que la presencia de retinoblastoma y pinealoblastoma es más que una pura coincidencia: es probablemente consecuencia de

un incremento en la susceptibilidad al cáncer y de las similitudes histogenéticas de retina y glándula pineal. Además, existiría un factor (ej.: ambiental) que incidiría sobre el organismo y que favorecido por la susceptibilidad celular darían lugar a la neoplasia de manera casi simultánea en ambos tejidos: retina y pineal.

Las manifestaciones clínicas de los pinealomas (109) son debidas a muchos fenómenos:

— Aumento de la presión intracraneal por hidrocefalia obstructiva.

— Presión o infiltración del cerebro medio.

— Presión o infiltración del eje hipotálamo hipófisis (más raramente).

Los síntomas más frecuentes son (109): dolor de cabeza, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómito y/o anorexia. Otras manifestaciones presentes pueden ser ataxia, síndrome de Parynaud, y amenorrea.

La pubertad precoz en niños puede ser causada por tumores pineales (110, 117). El desarrollo sexual prematuro ha sido atribuido a la activación de los centros hipotalámicos que inician el desarrollo puberal, afectación por el tumor de los centros hipotalámicos que inician el desarrollo puberal, afectación por el tumor de los centros hipotalámicos que inhiben el desarrollo sexual, destrucción del factor pineal antigonadotrófico (melatonina), o bien por la secreción de gonadotrofinas, u hormonas estimulantes de la misma por la pineal.

Son muchos los tumores de la región pineal que pueden causar pubertad precoz: gliomas, hamartomas, germinomas (5, 118); pero raramente por tumores de células parenquimatosas como los pinealoblastomas.

El mecanismo mediante el que estos tumores producen pubertad precoz, como

ya se ha señalado, es bastante discutible. Durante muchos años se ha afirmado que los tumores de la glándula pineal provocan una pubertad precoz verdadera (activación de la unidad hipotálamo-hipofisario-gonadal) por incidencia directa sobre los mecanismos de control hipotalámico o por la destrucción de la melatonina (5, 118). Se ha visto no hace mucho, que ciertos tumores de células germinales de la pineal y región supresellar (pinaloma ectópico o teratoma atípico), tienen capacidad de secretar HCG (117). SKLAR y cols. (118) sugieren que al menos algunos tumores pineales pueden producir pubertad precoz incompleta mediante la producción de HCG en vez de producir una pubertad precoz verdadera. Los pacientes estudiados por ellos tenían niveles adultos de testosterona, probablemente como resultado de la estimulación de sus células de Leydig por HCG. Tanto la regresión de signos

físicos de la pubertad, cuando la HCG se hace indetectable, como la respuesta prepuberal de LH a la LHRH después de la irradiación del tumor; sugiere que la precocidad sexual fue independiente de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y desarrollado en un momento en que este sistema era inmaduro.

Las neoplasias de la glándula pineal aparecen tanto en niños como en niñas, mientras que la precocidad sexual se limita sólo a los varones (5). Este predominio en el varón puede ser explicado si estos tumores producen una sexualidad precoz incompleta (en oposición a la verdadera) por la secreción de HCG. Puesto que el desarrollo ovárico folicular necesita tanto de la estimulación de la LH como de la FSH, la HCG por sí sola no puede producir esta pubertad precoz en las niñas prepúberes (119).

BIBLIOGRAFIA (Continuación)

52. KLEIN, D. C.: *Circadian rhythms in the pineal gland*. En KRIEGER, D. T. (ed.), *Endocrine rhythms*. New York, 1979; pp. 203-223.
53. SEMM, P., DEMAINÉ, C.; VOLLRATH, L.: *Electrical response of pineal cell to melatonin and putative transmitter*. Exp. Brain Research, 1981; 43: 361-370.
54. CARDINALI, D. P., VACAS, M. I., LOWENSTEIN, P. R.: *Mechanism for controlling pineal activity*. En BROWN, G. M. NAINWRIGHT, S. D. (ed.), *Advances in the Biosciences*, vol. 33; 1985; pp. 1-12.
55. BROWN, G., GROTA, L., BUBENICK, G., NILES, L. and STUF, H.: *Physiologic regulation of melatonin*. En BIRAU, N. SCHLOOT, W. (ed.), *Melatonin: current status and perspectives*. New York, Pergamon Press, 1981; pp. 95-112.
56. REITER, R. J.: *The mammalian pineal gland: structure and function*. Am. J. Anat. 1981; 162: 287-313.
57. CARDINALI, I. D. P.: *Melatonin: a mammalian pineal hormone*. Endocr. Rev. 1981; 2: 327-346.
58. SUDGEN, D.; KLEIN, D. C.: *Regulation of rat pineal alpha-adrenoceptors*. J. Neurochem. 1985; 44: 63-67.
59. RIVEST, R. N.; LYNCH, H. J.; RUSTEIM, P. M.; WURTMAN, R. J.: *Effect of light intensity on regulation of melatonin secretion and drinking behavior in the albino rat*. En BIRAUOS, N., SCHLOOT, W. (ed.), *Melatonin: current status and perspectives*. New York, Pergamon Press, 1981; pp. 119-123.
60. ACUÑA, D.; GARCÍA DEL RIO, C.; GARCÍA TORRES, L.; LUNA, J.; OSORIO, C.: *Role of pineal gland in kidney-adrenal homeostasis*. Horm. Metab. Res. 1984; 16: 589-592.
61. CARDINALI, D. C.: *Hormone effect on the pineal gland*. En REITER, R. J. (ed.), *The pineal gland*, vol. I: *Anatomy and Biochemistry*; Boca Raton, C. R. C. Press, 1981; pp. 243-272.
62. WEISS, B.; CRAYTON, J.: *Gonadal hormones as regulator of the pineal adenil-ciclase activity*. Endocrinology, 1970; 87: 527-533.
63. WURTMAN, R. J.; ALKEROD, J.; SUYDER, S. H.: *Changes in enzymatic synthesis of melatonin in the pineal during estrous cycle*. Endocrinology, 1965; 76: 798-800.
64. WALLÉN, E. P.; YOCHIN, J. M.: *Pineal HIOMT activity on the rat: effect of ovariectomy and hormone replacement*. Biol. Reprod. 1974; 10: 474-479.

65. WETTERBERG, L.; ARENDT, M.; PANNIER, L.; SZONENKO, P. C.: *Human serum melatonin changes during the menstrual cycle*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 42: 185-188.
66. SILMAN, R. E.; EDWARDS, R.: *5-methoxytryptophol and the human menstrual cycle*. Proc. first Colloq. Europ. Pineal Study Group, Amsterdam, European Pineal Study Group, 1976; 32.
67. FERNÁNDEZ, B.; MALDE, J. L.; MONTERO, A.; ACUÑA, D.: *Pineal gland and gonadotropins: renal clearance rate of FSH, LH and melatonin in the fertile period and in peri- and postmenopausal women*. Men. Sci. Res. 1988; 16: 849-850.
68. CARDINALI, D. P.; VACAS, M. I.: *Neuroendocrine aspect of a pineal ovarian axis*. En TOZ-ZINI, R. I.; REEVES, G.; PINEDA, R. L. (eds.), *Endocrine Physiopathology of the ovary*, 1980; pp. 219-238.
69. WILKINSON, M.; ARENDT, J.: *Effects of estrogen and progesterone of the rat pineal N-acetyltransferase activity and melatonin production*. Experientia, 1978; 34: 667-669.
70. NAGLE, C. A.; CARDINALI, D. P.; LABORDE, N. P.; ROSNER, J. M.: *Sex-dependent changes in rat retinal hydroxyindole-O-methyltransferase*. Endocrinology, 1974; 94: 294-298.
71. WILKINSON, M.; ARENDT, J.: *Effects of estrogen and progesterone on rat pineal N-acetyltransferase activity and melatonin production*. Experientia, 1978; 34: 667-669.
72. CARDINALI, D. P.; NAGLE, C. A.; ROSNER, J. R.: *Aromatization of androgens to estrogen by the rat pineal gland*. Experientia, 1974; 30: 1222-1223.
73. CARDINALI, D. P.; VACAS, M. I.: *Norepinephrine turnover in pineal gland and superior cervical ganglia changes after gonadotrophin administration to castrated rats*. J. Neurol. Transm. 1979; 45: 273-284.
74. CARDINALI, D. P.; NAGLE, C. A.; ROSNER, J. M.: *Gonadotrophin and prolactin induced increase in rat pineal hydroxy-indole-O-methyltransferase. Involvement of the sympathetic nervous system*. J. Endocrinol. 1976; 68: 341-342.
75. CARDINALI, D. P.; LYNCH, H. J.; WURTMAN, R. J.: *Binding of melatonin to human and rat plasma protein*. Endocrinology, 1979; 52: 513-515.
76. LAUD, C. A.; SMITH, I.: *The binding of methoxy-indols to human plasma proteins*. Prog. Brain Res. 1979; 52: 513-515.
77. IGUCHI, H.; KATO, K. I.; IBUYASHI, H.: *Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 1025-1027.
78. WETTERBERG, L.: *Melatonin in humans. Physiological and clinical studies*. J. Neurol. Transm. 1978; 13: 289-310.
79. ARENDT, J.; WETTERBERG, L.; HEYDEN, T.; SZONENKO, P. C.; PAULIER, L.: *Radioimmunoassay melatonin: human serum and cerebrospinal fluid*. Hormone Res. 1977; 8: 65-75.
80. TAN, C. H.; KHOO, J. C.: *Melatonin concentrations in human serum ventricular and lumbar cerebrospinal fluid as an index of the secretory pathway of the pineal gland*. Horm. Res. 1982; 13: 224-233.
81. VAUGHAN, G. N.: *Melatonin in humans*. En REITER, R. J., (ed.), *Pineal Research Review*, vol. 2; New York; 1984; pp. 149-201.
82. LEGROS, J. J.; LOUIS, F.; DEMOULIN, A.: *Immunoreactive neuropeptides and vasotocin in human foetal pineal glands*. J. Endocrinol. 1976; 69: 289-290.
83. LEMAITRE, B. J.; BOUILLIE, J.; HARTMANN, L.: *Variations of urinary melatonin excretion in humans during the first 30 years of life*. Clin. Chem. Acta, 1981; 110: 77-82.
84. MITCHELL, M. P.; SAYERS, L.; KEIRSE, M. J. N. C. y cols.: *Melatonin in amniotic fluid during human parturition*. Brit. J. Obst. Gynaecol. 1978; 85: 684-686.
85. MITCHELL, M. D.; BIBBY, J. G.; SAYERS, L.; ANDERSON, A. B. M.; TURNBULL, A. C.: *Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition*. Brit. J. Obst. Gynaecol. 1979; 86: 29-31.
86. REPRERT, S. M.; KLEIN, D. C.: *Transport of maternal (H3)-melatonin to suckling rats and the fate of (H3)-melatonin in neonatal rat*. Endocrinology, 1978; 102-282.
87. KENNAWAY, D. J.; GILMORE, T. A.: *Effects of melatonin implants in ewe lambs*. J. Reprod. Fert. 1984; 70: 39-45.
88. NOWAK, R.; RODWAY, R. G.: *Effect of intravaginal implants of melatonin on the onset of ovarian activity in adult and prepubertal ewes*. J. Reprod. Fert. 1985; 74: 287-293.
89. REITER, R. J.: *The pineal gland and gonadal development in male rats and hamsters*. Fertil. Steril. 1968; 19: 1009-1017.
90. REITER, R. J.: *The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals*. Endocr. Rev. 1980; 1: 109-131.
91. REITER, R. J.; ELLISON, N. M.: *Delayed puberty on blinded, anosmia female rats: role of the pineal gland*. Biol. Repr. 1970; 2: 216-222.
92. YELLON, S. M.; FOSTER, D. L.: *Alternate photoperiods time puberty in the female lamb*. Endocrinology, 1985; 116: 2090-2097.
93. SILMAN, R. E.; LEONE, R. M.; HOOPER, R. J. L.: *Melatonin, the pineal gland and human puberty*. Nature, 1979; 282: 301-303.

94. TETSUO, M.; POOTH, M.; MARKEY, S. P.: *Melatonin metabolite excretion during childhood and puberty*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 311-313.
95. ATTANASIO, A.; BORRELLI, P.; GUPTA, D.: *Circadian rhythm in serum melatonin from infancy to adolescence*. J. Clin. Endocr. Metab. 1985; 61: 388-390.
96. IGUCHI, H.; KATO, K. Y.; IBAGASHY, H.: *Age dependent reduction in serum melatonin concentrations in the healthy human subjects*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 27-29.
97. GONZÁLEZ-BRITO, A.; JONES, D. J.; ADEME, R. M.; REITER, R. J.: *Characterization and measurement of [¹²⁵I]iodopindolol binding in individual rat pineal glands: existence of a 24-h rhythm in adrenergic receptor density*. Brain Res. 1988; 438-448.
98. PENNY, R.: *Melatonin excretion in normal males and females: increase during puberty*. Metabolism. 1982; 31: 816-823.
99. PENNY, R.: *Episodic secretion of melatonin in pre- and postpubertal girls and boys*. J. Clin. Endocr. Metab. 1985; 60: 751-756.
100. LENKO, H. L.; LANG, V.; AUBERT, N. L.; TAONIER, L.; SIZONENKO, P. C.: *Hormonal changes in puberty. VII. Lack of variation the day time plasma melatonin*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 54: 1056-1058.
101. EHREKRATZ, J. R. L.; TAMARKIN, L.; COMITE, F. y cols.: *Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty*. J. Clin. Endocr. Metab. 1982; 55: 307-310.
102. FEVRE, M.; SEGEL, T.; MARKS, J. F.; BOYAR, R. M.: *LH and melatonin secretion patterns in prepubertal boys*. J. Clin. Endocr. Metab. 1978; 47: 1383-1386.
103. LISONI, P.; RESENTINI, M.; MAURI, R.: *Effect of an acute injection of melatonin on the basal secretion of hypofyseal hormones in prepubertal healthy subjects*. Acta Endocrinologica, 1986; 11: 305-311.
104. PAVEL, S.: *Presence of relatively high concentrations of AVT in new-born and infants*. J. Clin. Endocr. Metab. 1980; 50: 271-273.
105. KRABBE, K. H.: *Pineal gland specialty in relation to problem on its supposed significance in sexual development*. Endocrinology, 1923; 7: 379-414.
106. RUSSEL, D. S.: *The pinealoma: its relationship to teratoma*. J. Pathol. Bacteriol. 1944; 56: 145-150.
107. FRIEDMAN, N. B.: *Germinoma of the pineal. Its identity with germinoma (seminoma) of the testis*. Cancer Res. 1947; 7: 363-368.
108. RUSSEL, D. S.; RUBINSTEIN, L. J.: *Pineal Neoplasms*. En WILLIAMS and WILKINS (eds.) *Pathology of tumors of the central nervous system*. Baltimore, 1977; pp. 283-289.
109. ABAY, E. O.; LAWS, E. R.; GRADO, G. L. y cols.: *Pineal tumors on children and adolescents*. J. Neurosurgery, 1981; 55: 889-895.
110. LILUE, R. D.; JEQUIER, S.; O'GORMAN, A. M.: *Congenital pinealoblastoma in the newborn: ultrason evaluation*. Radiology, 1985; 154: 363-365.
111. RUBINSTEIN, L. J.: *Cytogenesis and differentiation of the pineal neoplasms*. Hum. Pathol. 1981; 5: 441-448.
112. ZIMMERNAN, R. A.; BILANIUK, L. T.; WOOD, J. H.; BRUCE, D. A.; SCHULT, L.: *Computed tomography of pineal, parapineal and histologically related tumors*. Radiology, 1980; 137: 669-677.
113. BADER, J. L.; MILLER, R. W.; MEADOWS, A. T.: *Trilateral retinoblastoma*. Lancet, 1980; 2: 582-583.
114. ENERS, N.; KAAE, S.; RASMUSEN, K.; JATJEN, E.: *Hereditary bilateral retinoblastoma, pinealoma and normal chromosomes*. Acta Ophthalmologica, 1983; 6: 838-843.
115. LESNICK, J. E.; CHÄYT, K. J.; BRUCE, D. A. y cols.: *Familial pinealoblastoma*. J. Neurosurgery, 1985; 62: 930-932.
116. STEFANKO, Z. E.; MANSCHOT, V. A.: *Pinealoblastoma with retinomatous differentiation*. Brain, 1979; 102: 321-332.
117. AHMED, S. R.; SHALET, S. M.; PRICE, D. A.; GRUMBARCH, M. H.: *Human chorionic gonadotrophin pineal germinoma and precocious puberty*. Arch. Dis. Child. 1983; 58: 743-745.
118. GROSS, R. E.: *Neoplasm producing endocrine disturbances in childhood*. Am. J. Dis. Child. 1940; 59: 579-582.
119. SKLAR, C. H. A.; CONTE, F. A.; KAPLAN, S. L.; GRUMBARCH, M. M.: *Human chorionic gonadotrophin-secreting pineal tumor; Relation to pathogenesis and sex limitation fo sexual precocity*. J. Endocr. Metab. 1981; 53: 656-659.

Petición de Separatas:

C. M. DEL AGUILA
 Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
 Facultad de Medicina
 18012 GRANADA. España.