

BİR VAK'A DOLAYISIYLA CHIARI-FROMMEL SENDROMU HAKKINDA

Dr. Ata KOCAER (x)

ÖZET:

Ender görülen bir hastalık olan Chiari-Frommel sendromlu bir hasta sunulmuştur. Bu hastada galactorrhea ve amenorrhea 6 yıl önce, ilk doğumdan sonra ortaya çıkmış, iki defa terme erişmeyen spontan gebelik meydana gelmiş, fakat gene de semptomlar devam etmiştir.

Bu vak'a nedeni ile literatür araştırması yapılmış, Chiari-Frommel sendromu geniş bir şekilde tartışılmıştır.

SUMMARY:

A rare disease which is called Chiari-Frommel syndrome is reported. After the first delivery six years ago, persistent galactorrhea and amenorrhea symptoms have occurred: during this time she carried two pregnancies, which didn't arrive its term, but the symptoms of the galactorrhea and amenorrhea continued.

Because of this case the literature has been reviewed and the Chiari-Frommel syndrome is discussed.

Doğumdan sonra oluşan, galactorrhea, amenorrhea ve genital organlarda atrofi ile karakterlenen bu sendrom 1855 de CHIARI tarafından tanımlandı. 1882 de FROMMEL buna benzer bir vak'a bildirdi (1). LİPPARD (1961)'a göre yayınladığı vak'aya kadar literatürde 19 Chiari-Frommel sendromu mevcuttu (2). Biz taradığımız literatürde bugüne kadar 40 hakiki Chiari-Frommel sendromuna rastladık (2,3,4,5,6). Bu kadar ender görülen bir vak'amızı yayınlamayı uygun bulduk.

VAK'ANIN SUNULMASI:

Ş. K. 28 yaşında, ev kadını. Şikâyeti: Göğüslerinde dolgunluk, devamlı süt gelmesi ve âdet görememe.

Hikâyesi: 7 yıl önce normal spontan doğum yapan hasta 9 ay âdet görmemiş. Çift hormonla bir âdet (?) gördükten sonra, 3-4 ay kadar oral kontraseptiv kullanmış; bu arada belli belirsiz âdet şeklinde kanamaları olmuş. Çocuğunu 14 aylıkken memeden ayırmış, fakat süt durmamış ve artık hiç âdet görmemiş. Baş vurduğu doktorlar çift hormon

(1) Bursa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kürsüsü, başasistan

ve östrogen vermişler. Hormonlarla âdet şeklinde kanama oluyor, süt sekresyonu durmuyormuş. İlk doğumdan 5 yıl sonra gebe kalan hasta, 18 haftalık spontan abort yapmış, şikâyetleri devam etmiş. 1973 başında 3. cü kez gebe kalmış, ama bu da 32 haftalık ölü doğumla sonuçlanmış. Hasta galactorrhea ve amenorrhea'nın giderilmesinden başka, 15-16 yaşında 7 yaşındaki oğluna kardeş aramaktadır.

Adet anamnezi: İlk âdet 14 yaşında: ilk gebeliğe kadar âdetleri 30/60/3 gün ve günde 3 petlik kanama.

Öz geçmişi: Önemli bir hastalık ve kafa travması geçirmemiş.

Soy geçmişi: Bir özellik yok. Babası lökozdan ex.

İlk önce ambulatuvar tedaviye alınan hastaya günde 5 mgr. östradiol benzoat İ. M olarak verildi. Bu tedaviye 10 gün devam edildi. Hastaya 30.3.1974 de östradiol benzoat enjeksiyonlarının bittiği gün hastahaneye yatırıldı. Yatışının 3. cü günü başlayıp 4 gün süren ex utero kanama oldu (withdrawal bleeding). Yapılan sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Genital ve sekonder seks muayenesinde: Uterusun normal hudutlar içinde küçükçe olmasından başka, memeler büyük, sol meme daha gergin, her ikisinden de biraz sıkınca süt fişkirdiği tesbit edildi. Kalçalar geniş, kıllanma kadına özgü bulundu: hirsutismus yoktu.

Diğer araştırmalar, röntgen ve labaratuvar bulguları: Sella turcica grafisi ile göz dibi ve görme alanı normal, glikoz yükleme testi normalin üst sınırı, bazal metabolizma \times % 16 bulundu: idrar bulguları bir özellik göstermedi. Sedimentasyon hızı 4-11-31 mm/ 1/2-1-2 saat, Hb. %70, eritrosit 3.980.000, lökosit 8.600, kanda üre % 22 mgr., kanda Na %342 mgr., K % 15.8 mgr., Ca % 8,3 mgr., olarak saptandı. Bazal temperatür kurbu monofazik, seri halinde yapılan vaginal smearlerde normale yakın östrogenik aktivite olduğu görüldü. Östradiol benzoat enjeksiyonlarından sonra meydana gelen kanamanın (withdrawal bleeding) 22. ci günü idrarda yapılan hormon tetkiklerinde créatine 0,75 gr/24 saat, C. pregnandiöl 1,59 mgr/24 saat, folliculine 33 gamma/24 saat, 17 céto. 18,4 mgr/24 saat bulundu. Plasma Growth Hormone 3 mikro ünite/cc ile Plasma LH 1 mikro ünite/cc den ve Plasma FSH 2 mikro ünite/cc den daha az olarak saptandı. Gene kanamanın 26. cü günü yapılan endometrium biopsisi sırasında histerometre 6 cm. bulundu. Çok az gelen endometrium dokusunun histopatolojik muayene sonucu ise atrofik ve kısmen proliferasyon fazı idi. İmkânsız-

lıklar yüzünden proteine bağlı iody ölçülemedi.

TARTIŞMA:

Çoklukla primiparlarda ve 17-35 yaşlar arasında oluşan bu sendromun, 2 ilâ 15 yıllık süre içinde spontan remisyona gösterebileceği veya menapoza dönüşebileceği bildirilmiştir (3,4,5,). Doğurdukları çocuklarını genellikle emziren hastalarda sütün vafı, ceostrum ile normal süt arasında bulunmuştur. Menarj normal zamanda veya biraz gecikmiştir, fakat ekseri vak'alarda hastalıktan önceki âdetler oligohypomenorrhea şeklinde bulunmuştur.

Bu hastalıkta genital muayenede vagina kuru, fornixler silik, cervix ufalmış, uterus ve overler hipoplazik bulunur. Bazal temperatür kurbu monofaziktir, vaginal smear'ler hipoöstrojenik aktivite gösterirler ve fern testi negatiftir. Endometrium biopsisi atrofik görünümündedir. LH ve FSH'nin kandaki ve idrardaki seviyeleri düşüktür. 17 ketosteroidler genellikle normaldir, fakat normalin altında veya üstünde değişiklik gösterebilirler. Sella grafisi, insulin ve glikoz tolerans testi, göz dibi ve görme alanı tetkikleri normal değerler taşır.

Bu sendromun fizyopatolojisi bugüne kadar aydınlatılamamıştır. Hipotalamustan prolaktin hariç bütün trofik hormonları salgılatan ve "releasing factor" denen faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. Prolaktin için aksine, inhibe edici bir faktör salgılanmaktadır. Bu faktörler özel portal sistemle hipofiz ön loba gelir ve orada trofik hormonların (FSH, LH, ACTH, TSH gibi) salgılanmasını sağlar. Hipotalamusun daha üst merkezlerle kontrolünün nörohormonal mi, stimülân mı olduğu henüz anlaşılammıştır. (7). Hipotalamohipofizer aksta organik veya fonksiyonel bir dengesizlik, hipofizin FSH ve LH salgılanmasında azalma, buna karşı prolaktin (LTH) salgılamasında artma yaparak bu sendromu oluşturacaktır. Bu da klinik olarak galactorrhea ve amenorrhea ile kendini gösterecektir (6).

ARGONZ ve del CASTILLO 1953 de hipotalamik veya hipofizer neoplazmasız ve doğuma bağlı olmaksızın galactorrhea ve amenorrhea sendromu görülebileceğini belirterek buna ait 4 vak'a sunmuşlardır (8). Bu hal tamamen fonksiyonel bozukluğuna bağlanmıştır. Chlorpromazine, phenothiazine ve oral kantroseptivler gibi bazı ilaçların hipotalamusa etkisi ile hipotalamohipofizer dengenin bozulabileceği ve amenorrhea ile galactorrhea yapabilecekleri de bildirilmiştir (4,9,10).

Post partum olmaksızın galactorrhea ve amenorrhea semptomları gösteren bir de FORBES-ALBRIGHT sendromu vardır ki, bu da hipofizer veya hipotalamik tümöral nedenlere bağlanmıştır.

Böylece galactorrhea ve amenorrhea semptomları gösteren hastaları bazı yazarlar, fonksiyonel ve tümöral menşeli olarak iki gruba ayırmayı düşünmüşlerdir. Diğer bazı araştırmacılar da bu semptom kompleksli hastaları 3 ayrı grupta toplamışlardır: I-Hipofizer tümör olmaksızın postpartum ortaya çıkanlar (Chiari-Frommel sendromu), II-Hipofizer veya Paraseller tümör bulunmayan ve fakat gebelikle alakalı olmayanlar (ARGONZ-del CASTILLO sendromu), III-Nonakromegalik fakat hipofizer tümörlü olanlar (6).

RANKİN ve arkadaşları (1969), Chiari-Frommel sendromlu hastaları, hikâyelerine ve hipogonadotropizm, östrogen azlığı veya uterusun hiperenrolüsyon gösterip göstermemesine göre, tipik ve atipik olarak iki bölümde tetkik etmişlerdir (6). Bizim sunduğumuz vak'a Rankin'in atipik bölümüne girmektedir. Çünkü biz hastamızın tetkikinde, 17 ketosteoidleri normalin biraz üzerinde, östrojeni normal seviyede tesbit ettik. Rankin ve arkadaşları, 17 vak'alık seride 6 hastayı tipik, 11 hastayı atipik bölümde mütalâa etmişler, fakat böyle bir ayrımın doğru olmayacağını kendileri de kabul etmişlerdir. Bu durumları, aynı hastalığın değişik tezahürleri olabileceğini diğer bazı otörler gibi düşünmüşlerdir. Bizim kanımız da aynıdır.

Hastamızın anamnezinde, laktasyonun 9.uncu ayında 3-4 aylık oral kontraseptiv kullanması vardı. Bu bizde sendromun doğumla ilişkisi olmadan kontraseptivden meydana geldiği endişesini yarattı. Literatür araştırmalarımızda bu kadar kısa sürede oral kontraseptivle galactorrhea ve amenorrhea vak'asına rastlamadık. Kaldı ki, hastamız laktasyonun 9.uncu ayında hormonlarla âdet (?) görebildiğini ifade etti ve korunma ilacı kullanırken normal bir âdet göremediğini bildirdi. Bu bakımdan mevcut sendromun post partum olabileceğine inan-dık.

SHEARMAN 1972 de 49 vak'alık araştırmasında, 20 hastanın antedeedanında oral kontraseptiv olduğunu tespit etmiştir. Geri kalan 29 hastanın amenorrhea ve galactorrhea sebeplerini şöyle sıralanmıştır: Pheno-thiazine kullanan 3, postpartum 5, akromegaliye bağlı olan 1, Cushing sendromundan ileri gelen 1, hipofizer tümörden meydana gelen 6, ve sebebini bulamadığı 13 hasta (9). Bu araştırmada oral kontraseptiv alan hastalar, yazarın bütün hastaların % 40,8'inin teşkil etmektedir. Gene SHEARMAN bu araştırmadan iki sene önceki tetkikinde

26 hastadan 10 tanesinde oral kontraseptivin mesul olduğunu bildirmişti (10). Bizim kısa bir süre oral kontraseptiv kullanan hastamızın üzerinde niçin hassasiyetle durduğumuz burada açıkça belli olmaktadır.

Bir de hastamızda yapılan glikoz yükleme testinin normalin üst sınırda bulunması, 17 ketosteroidlerin 18,4 mgr/24 saat olarak saptanması bize Cushing hastalığını hatırlattı. Ancak hastamızda hiperadrenokotikal semptomlardan obezite, aydede yüz, hirsutismus, hipertansiyon, ciltte striae ve polisitemiyoktu. Sella grafisi ile göz dibi ve görme alanı muayenesi normal bulunduğu gibi, serum FSH ve LH normalin çok altında olarak saptandı. Cushing hastalığının hipofizer bazofie adenomdan meydana geldiği ve bazofil hücrelerin de gonadotrop hormonlar ifraz ettiği düşünülürse, hastamızda gonadotrop hormon seviyelerini yüksek bulmamız icap ederdi. Bununla beraber biz hastamızla teması kaybetmedik ve hipofizer veya paraseller neoplazma bakımından kontrollerimize devam etmekteyiz.

POTTER (1944), ASHKAR (1950), LİPPARD (1961), ayrı ayrı yayınladıkları Chiari-Frommel sendromlu 3 vak'ada, hastaların şifadan sonra tekrar gebe kalıp doğurduğunu, fakat doğumu takiben sendromun tekrarladığını bildirmişlerdir. (2, 12, 13)), RANKİN ve arkadaşları (1969), ettikleri 17 hastadan 9 tanesinde spontan veya tedavi ile, bir veya birkaç gebelik teessüs ettiğine, hepsinde de doğum sonrası sendromun tekrarladığına ilgiyi çektiler. LASZMANN (1970). bir hastasında spontan resimiyondan bir yıl sonra tekrar gebeliğin oluştuğunu ve doğumdan sonra östrojenlerle laktasyonun durdurulduğunu kaydetmiştir (14),

Görülüyor ki, Chiari-Frommel sendromlu hastalarda spontan iyileşme olanağı vardır. Bu iyileşme genellikle önce amenorrhea'nın düzelmesi, sonra galactorrhea'nın durması ile kendini gösterir. İyileşen hastalarda, bir sonraki doğumda hastalığın tekrarlama ihtimali çoktur. Bizim hastamızda laktasyon durmadan sporadik ovulasyon olmasını ve sonunda gebe kalmasını, hipotalamo-hipofizer disfonkiyonun zaman zaman düzeldiğine işaret sayıyoruz ve prognozunu iyi olacağına içten inanıyoruz.

Chiari-Frommel sendromunun bugün için tedavisi yoktur, Hormonlarla laktasyon kısmen azaltılabilir fakat tamamen durdurulamaz. Adetler Kauffmann kürleri ile düzenlenebilir ama anovulatuvar olur. Çocuk arzu eden hastalarda clomiphene citrate veya gonadotropinlerle iyi sonuç alınır (6, 15). Hastamızın çocuk arzu etmesi üzerine biz de clomiphene citrate vermeyi düşündük. Bunun için de, andojen östrojen seviyesinin yeterli olup olmadığını araştırdık. Provera'yı günde

2x5 mgr. olarak 5 gün süreyle verdik. Bitiminden 3 gün sonra kesilme kanaması "withdrawal bleeding" gördük. Bu bize yeterli endojen östrogen seviyesinin varlığını gösterdi. Bu kanamanın 5. inci günü clo-miphene citrate'i 5 gün, günde 50 mgr. olarak verdik. Gerek literatür tekikinden ve gerekse hastamızın şimdiye kadar gösterdiği gelişmeden, neticenin ümit verici olacağı kanısını taşımaktayız.

TEŞEKKÜR: Sunulan vak'a Bursa S. S. K Hastahanesi'nde tesbit edilmiş ve orada araştırmaya başlanmıştır. İdrarda hormon dozajları İst. Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, serumda hormon dazajları Londra Sarle Scientific Services'te yaptırılmıştır. Bu müesseselere teşekkürü borç bilirim.

L İ T E R A T Ü R

- 1) FROMMEL, R.: Ulber puerperale Atrophie des Uterus. Ztschr. Geburtsh u. Gynök. 7:305, 1882.
- 2) LİPPARD, C. H.: The Chiari-Frommel Syndrome. Am. J. Obst. and Gynec. 82:724, 1961.
- 3) EUGENE, S. G.: Chiari-Frommel Syndrome, a Review with Report of a Case. 21:372, 1963.
- 4) LASZMANN, L.: The Chiari-Frommel Syndrome. J. of Obst. and Gyhaec. 70:120, 1963.
- 5) CHARD, T.: The Chiari-Frommel Syndrome an Experiment of Nature. J. of Obst. and Gynaec. 71:624, 1964.
- 6) RANKİN, J. S., GOLDFARB, A. F., RAKOFF, A. E.: Galactorhea-Amenorrhea Syndromes: Postpartum Galactorrhea Amenorrhea in the Absence of intracranial Neoplasm. Obst. and Gynec. 33:., 1969.
- 7) TAYLOR, E. S.: Essentials of Gynecology, ed. 4, Philadelphia, Lea and Febiger, 1969, pp. 452-459.
- 8) ARGONZ, J. and del CASTILLO, E. B.: Syndrome Caracterazide by Estrogenic incufficiency, Galactorrhea, end Decreased Urinary Gonadotropin. J. Clin. Endocr. 13:79, 1953.

9) SHEARMAN, R. P., SMİTH, İ. D.: Statistical Analysis of Relationship Between Oral Contraceptives, Secondary Amenorrhea and Galactirrhoea. J. of Obst. and Gynaec. Brit. Commwlth. 79:654, 1972.

10) SHEARMAN, R. P., TURTLE. J. R.: Secondary Amenorrhea with inapropriate Lactation. Am. J. of Obst. and Gynec. 106:818, 1970.

11) MENDEL, E. B.: Chiari-Frommel Syndrome, a Historical Review with Case Repord. Am. J. of Obst. and Gynec. 51:889, 1946.

12) POTTER, J. C.: Chiari's Syndrome. Am. J. of Obst. and Gynec. 47:276, 1944

13) ASHKAR, P. A.: Chiari's Syndrome. Pepord of a Case. J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp. 57:78, 1950,

14) LASZMANN, L. -VAN LİTH, N. D.: The Prognosis of the Chiari-Frommel Syndrome, a Case Repord. J. of Obst. and Gynaec. Brit. Cmnlth: 77:72, 1970,

-15) KAİSER, İ. H.: Pregnancy Following Clomiphene-induced Ovulation in Chiari-Frommel Syndrome. Am. J. Of Obst. and Gynec. 87: 149, 1963.

Bir cerrahi prosedür arasında yer yapılayıcı bir prosedürün natürel müdahalelerin başlamasıyla birlikte ortaya çıkmış ve bu güne kadar da süregelmiştir. Bizim burada sözünü etmek istediğimiz cerebral biyopsi yer kaplayıcı olaylar dışında kalan ve özellikle "Amarotik familyer idios" ve "Alzheimer hastalığı" gibi ilerleyici, dejeneratif beyin hastalıklarının tanısı amacıyla uygulanan biyopsi metodudur. Bu tür hastalıklarda klinik gösteriler ve yardımcı muayene metodlarıyla kesin tanıya gitmek genellikle güç olmaktadır. Pick, Alzheimer, Jacob-Creutzfeldt v.s. gibi demansla giden hastalıklara klinik gösterileri bir-

(x) : 5-Aralık-1973'te İ. Ü. İstanbul Tıp Fak. Nöroloji Kürsüsünde konferans

(ax) : İ. Ü. Bursa Tıp Fakültesi Nöro-Psikiyatri Kürsüsü öğretim