

Un síndrome caracterizado por amenorrea, galactorrea, insuficiencia estrogénica y gonadotrofina urinaria modernamente disminuída

Hernán Mendoza Hoyos, M. D.

Miembro fundador de la Sociedad (*)

En una serie de ensayos sobre temas obstétricos y ginecológicos publicados por Chiari en colaboración con C. Braun y J. Spaeth, entre 1848 y 1855, se presenta una descripción de atrofia utero-ovárica puerperal acompañada de lactancia persistente. En 1882 Frommel presenta una detallada descripción del síndrome. Las manifestaciones clínicas más protuberantes de lo que posteriormente ha sido llamado Síndrome de Chiari-Frommel comprenden: atrofia útero-ovárica, amenorrea persistente, lactancia prolongada y fundamentalmente, alteraciones del estado general consistentes en desnutrición, inestabilidad emocional acentuada, alteraciones subjetivas dolorosas y de localización imprecisa, senilidad prematura y astenia severa. En algunos de estos casos los cambios anotados fueron reversibles, vale decir, hubo reinstauración de función menstrual con desaparición de galactorrea y en algunos desarrollo normal de un nuevo embarazo. Se tiene la impresión, por la lectura de las descripciones ya anotadas, que los casos descritos bajo el título de Síndrome de Chiari Frommel carecen de uniformidad clínica y que algunos de éstos bien podrían clasificarse dentro del cuadro de Síndrome de Sheehan o bajo el rótulo de enfermedad de Simmonds con galactorrea. Desgraciadamente, los investigadores anotados carecían del conocimiento y de los medios para establecer en forma objetiva el diagnóstico positivo en sus observaciones clínicas.

(*) Leído en la Sociedad el 6 de octubre de 1955.

En 1946 E. B. Mendel (1) publica una revisión histórica del Síndrome de Chiari-Frommel con presentación de un caso. En esta ocasión el suministro de Stilbestrol aparentemente produjo un retorno de la función menstrual con desaparición de la galactorrea.

En 1932, Ahumada y del Castillo —citados por Argonz y del Castillo— presentan un caso de Galactorrea, Amenorrea y ausencia de Gonadotrofina urinaria. En junio de 1951, Forbes, Henneman, Griswold y Albright presentan una comunicación sobre el síndrome anterior, en la reunión de la Asociación para el Estudio de las Secreciones Internas realizada en Atlantic City. En enero de 1953 Argonz y del Castillo (2) presentan cuatro casos del mismo síndrome y caracterizado por amenorrea, galactorrea y baja excreción urinaria de gonadotrofina. En marzo de 1954, Forbes, Henneman, Griswold y Albright (3) presentan 15 casos del mismo síndrome, y en siete de los cuales fue posible evidenciar la existencia de tumor pituitario.

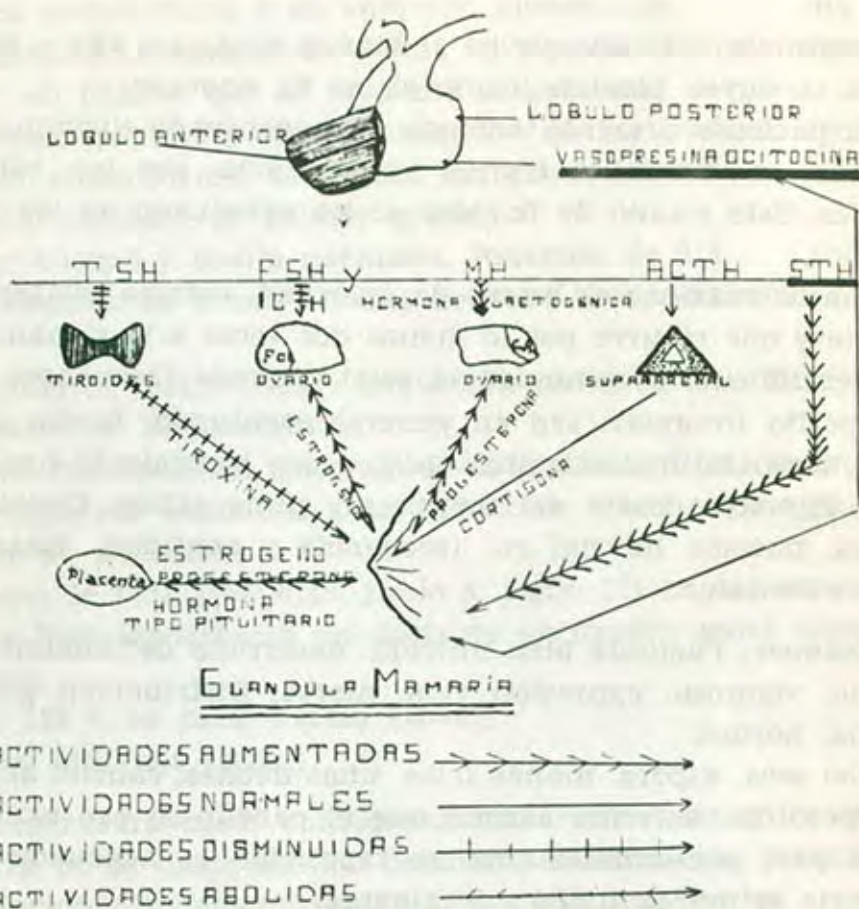
A continuación nos referimos a un caso observado durante dos años y sometido durante este mismo lapso de tiempo a una serie de pruebas terapéuticas que al mismo tiempo que intentaban suprimir el síndrome fundamentaban una serie de especulaciones sobre las correlaciones endocrinas y sobre las alteraciones funcionales en juego. Nuestro caso se identifica con los descritos por los autores últimamente citados y solo posee entronques con el Síndrome de Chiari-Frommel en su condición de alteración de iniciación puerperal, que es precisamente lo que lo separa del síndrome descrito originalmente por Ahumada y del Castillo.

Historia clínica

L. M. Mujer de veintiséis años de edad, casada a los veinte, consulta en septiembre 7 de 1953 y es observada y estudiada por un periodo de 24 meses hasta septiembre 22 de 1955.

Motivo de la consulta: Después de su último parto —único embarazo— en septiembre de 1948, amenorrea persistente, interrumpida tan solo por respuesta a inducciones con Estrógenos-Progesterona suministrados cíclicamente y asociadas a Galactorrea profusa y con permanente sensación de tensión mamaria. En el curso de estos cinco años precedentes la respuesta a las mencionadas inducciones fue siempre muy irregular, vale decir, ocasional.

VALORACION ESQUEMÁTICA DEL ESTADO FUNCIONAL ENDOCRINO DE LA PACIENTE



Anamnesis. Examen.—Antecedentes familiares: madre sana. sus lactancias fueron siempre muy prolongadas y los cuatro hijos que tuvo fueron amamantados hasta los tres años de edad.

Antecedentes personales: muy buena salud en general y hasta la aparición de los elementos patológicos que motivan esta observación.

Apendicectomía a los diez y ocho años. sin complicaciones.

Historia menstrual: Menarquia a los quince años. Ciclos 28/3. Dismenorreica. Una hermana mayor. soltera, presenta una historia menstrual normal.

U. P. M.: diciembre de 1947 cuando inició amenorrea fisiológica por embarazo y a los pocos meses de casada.

Historia obstétrica: Inicia embarazo a los pocos meses de casada. Trastornos subjetivos muy acentuados y finalmente instauración de hiperemesis gravídica que impone cuidados permanentes y quietud en cama durante 5 meses. Parto muy laborioso, trabajo de 24 horas de duración que culmina con aplicación de fórceps alto. La niña, saludable, pesó 5.800 gm. para una longitud de 50 cm.

Lactancia: La niña recibe el seno durante un año y medio.

La lactoreea persiste, como ya se ha anotado.

La paciente presenta además una acentuada disminución de la libido, en ocasiones franca repugnancia por las relaciones sexuales. Este estado de frigidez se ha acentuado en los últimos dos años.

Acusa: ocasionales brotes de ansiedad, cefalea bilateral persistente y que recurre por lo menos dos veces a la semana, astenia, decaimiento y somnolencia relativamente frecuentes.

Apetito irregular, sed en general acentuada, buena adaptación a temperaturas extremas, pese a que la paciente nació y ha vivido la mayor parte del tiempo en clima cálido. Constipación crónica, micción normal en frecuencia y cantidad. Ocasionales oleadas de calor.

Examen: Paciente bien nutrida, desarrollo definitivamente femenino, vigorosa, expresión viva, alerta. Distribución grasa femenina, normal.

Piel seca, áspera, manos frías, uñas débiles, cabello abundante, áspero. La enferma afirma que el cabello se cae exageradamente pero presumiblemente su reposición es adecuada porque no existe el menor indicio de alopecia.

Peso: 67.5 k. (148 lb. aprox.).

Estatura: 169 cm. (66.5 pulgadas).

Exceso de peso aproximado: 3.5 k. (aprox. 8 lb.).

Segmento inferior (Pubis-suelo): 87 cm.

Segmento superior (Pubis-occipucio): 82 cm.

Distribución grasa: femenina.

Desarrollo piloso: normal, femenino.

Agudeza visual y auditiva: normales.

Fondo de ojo: normal.

Campimetría de confrontación: normal.

Tiroides: volumen uniformemente aumentado. Aproximadamente 40 gm.

Pr. Arterial: Sist.: 124 Diast: 80 mm. Hg.

Frecuencia del pulso: 76 - 80 p. p. m.

Abdomen: negativo.

Glándula mamaria: Hipertrofia moderada. no péndulos. Circulación superficial discretamente aumentada .

Areolas ensanchadas y pigmentadas.

Pezones prominentes y de volumen aumentado.

La expresión mamaria da salida a líquido blanco, espeso. abundante. en chorro. que se proyecta a distancia.

El examen químico y físico demuestra que se trata de leche.

Examen ginecológico: Genitales externos: normales.

Desgarro perineal de primer grado.

Matriz: cuerpo y cuello normales. Relación de 2:1.

Histerometría de 8 cm. Fondos de saco libres. Anexos: normales.

Antecedentes terapéuticos: Inducción de ciclos con Estrógenos-Progesterona. Testosterona.

Tiroides desecado. En general, no se precisan dosis, se anota tan solo respuesta ocasional a la inducción con hemorragia de cuatro días de duración.

En mayo de 1952 (mayo 28, junio 4, junio 11) la paciente fue sometida a Roentgenterapia en dosis de excitación sobre hipófisis y ovarios.

Dosis: 118 r. en cada ovario (total).

96 r. en hipófisis (total).

La temperatura basal cuidadosamente controlada entre mayo 30 y julio 31 de dicho año no demostró modificación presuntiva de ovulación. Oscilaciones entre 36.7 y 36.9 centígrados.

Laboratorio:

Examen	Resultado:
Metabolismo basal:	Menos 15, menos 18, menos 20%
FSH —Técnica de Klinefelter— Griswold-Albright, modif. de Heller & Heller.	Positiva para 6.6 Unid. ratón en 24/h. Negativa para 26.4 Unid. ratón en 24/h
Citología vaginal (Shorr). Peperida en 8 ocasiones en el curso de los dos últimos años.	Ausencia de células cornificadas predominio de células de tipo intermedio. Células basales abundantes.
Moco cervical	No cristalización, no esbozo de formas en helecho.

Biopsia endometrial:	
Mayo 15, 1952:	Atrofia endometrial.
Septiembre 15, 1953:	Atrofia endometrial.
Rayos X.	
Cráneo y silla turca:	Septiembre, 1953 y septiembre, 1955: normales.
Oftalmológico:	
Fondo de ojo:	Normal .
Campimetría (perimetría):	Normal .
Funcionales:	
Las que se verán a propósito de tratamiento:	
Prueba de Progesterona:	Negativa .
Prueba de estrógenos:	Ocasional respuesta del endometrio.
Hematología, Química sanguínea:	Normales.
Tratamientos:	
Tiroides desecado 0.065 gm. por día:	Durante los dos años de observación.
Propionato de testosterona: 250 mg.	Desde octubre 27 hasta diciembre 30.
Metiltestosterona: 840 mg.	
Etinil-Estradiol: 0.2 mg. por día:	Diciembre 30, 1953 hasta marzo 10/54.
Etinil-Estradiol: 0.1 mg. por día:	Mayo 4 hasta julio 13, 1954.
Progesterona: 100 mg.	Desde julio 13 hasta agosto 30, 1954.
Anhidrohidroxiprogesterona: 500 mg.	
Valerianato de estradiol: 4 mg.	Una ampolleta cada tres semanas,
Enantato de testosterona: 65 mg. (combinados y en solución oleosa).	desde octubre 8 hasta diciembre 26, 1954.
ACTH GEL: 20 Unidades comerciales dos veces al día, cada 12 horas:	Durante 8 días consecutivos.
ACTH GEL: 10 Unidades comerciales, una vez al día, cada 24 horas:	Durante 8 días consecutivos.
ACTH GEL: 10 Unidades comerciales, una vez cada 48 horas:	Durante 8 días consecutivos.

Comentarios a la terapia

Se entiende que toda terapia estuvo asociada a Tiroides desecado, 0.065 gm. por día.

Testosterona: ninguna respuesta.

Etinil Estradiol 0.2 mg. por día: hemorragia severa en el día 70.

Progesterona y Anhidrohidroxiprogesterona: ninguna respuesta.

Mezcla de Valerianato de estradiol y enantato de testosterona: Mastalgia.

ACTH: ninguna respuesta.

Durante todo el período de observación el cuadro no sufrió modificaciones fundamentales. Persistencia de Amenorrea, Galactorrea —con disminución notable únicamente cuando se suministraron dosis muy elevadas de Etinil-estradiol y hasta el punto de inducir metrorragia—, Cefalea bitemporal recurrente, Ansiedad moderada, Frigidez.

Se anota también aumento de peso, 3.5 kilogramos, durante los dos años. Durante este lapso de tiempo la paciente rasuró sus axilas en repetidas ocasiones; es nuestra impresión que el ritmo de crecimiento del vello fue normal. No se hicieron valoraciones en peso por considerar erróneo el resultado ya que la paciente recibía preparaciones hormonales.

Resumen: Paciente de proporciones normales, de tipo constitucional definitivamente femenino, sin defectos de desarrollo de sus caracteres sexuales. Con amenorrea secundaria y galactorrea post-partum y de siete (7) años de duración y sin que esta situación sufriera modificaciones substanciales pese a las numerosas preparaciones empleadas.

Discusión

La paciente presentada acusa Galactorrea y Amenorrea persistentes. Tanto la Galactorrea como la Amenorrea fueron modificadas, solamente, cuando se suministraron dosis excesivamente elevadas de etinil-estradiol: la primera, disminución discreta del flujo de leche, congestión glandular y excreción de leche con tinte hemático y la segunda, interrupción con metrorragia profusa y fenómenos pélvicos de tipo congestivo con acentuada disuria y dolor pélvico. Amenorrea secundaria, puerperal.

El examen ginecológico demostró matriz de tamaño normal —ligeramente aumentado— con relación cervico-corporal normal y con caracteres sexuales secundarios normales. Tanto el estudio del moco cervical como el extendido vaginal demostraron acentuado hipoestrogenismo y la respuesta a elevadas dosis de Progesterona fue negativa, lo que demostró ausencia de estrina

endógena. La curva de temperatura basal, cuidadosamente registrada durante dos meses, no demostró elevación sugerente de ovulación y por ende de actividad progestacional. Por otra parte, el suministro cíclico de estrógenos en dosis terapéuticas corrientes no dio respuesta hemorrágica y ésta solo se presentó cuando fueron excedidas en mucho las dosis usuales.

Los valores de la gonadotropina urinaria fueron inferiores a 26.4 Unidades ratón, pero positivas para 6.6 Unidades ratón, lo que identifica el caso con cuatro de los presentados por Forbes et al. (3) y excluye enfáticamente la posibilidad de Síndrome de castración con amenorrea y galactorrea, lo mismo que la menopausia precoz con galactorrea.

La breve descripción que hemos hecho en la introducción del Síndrome de Chiari-Frommel establece francas diferencias con nuestro caso; igual cosa sucede con la Acromegalia —algunas veces asociada a galactorrea y amenorrea— pues la sintomatología de esta entidad hace fácilmente el diagnóstico diferencial.

La deficiencia estrogénica encontrada no podría explicar el cuadro clínico de la paciente por estímulo hipofisario en su producción de hormona lactogénica y de factores galactopoyéticos, ya que el suministro de dosis elevadas de estrógenos por periodos adecuadamente prolongados, no produjo substancial modificación de la sintomatología.

Conviene subrayar el hecho de que el suministro de ACTH —quizás en dosis insuficientes como para tener algún valor probatorio— durante 24 días consecutivos no tuvo efecto alguno sobre la sintomatología, lo que parece sugerir que la superproducción inducida de esteroides corticosuprarrenales no posee —en estos casos— efecto frenador de la hipófisis en su producción de factores hormonales lactogénicos. Igual comentario podemos hacer en relación con la terapia androgénica suministrada.

Por los trabajos de Lyons et al. (4) y de Folley (5) sabemos que la lactancia es la resultante de la acción de un complejo hormonal —previos cambios prolactocionales— constituido por hormona lactogénica, hormona de crecimiento y ACTH en presencia de corteza suprarrenal responsable o de glucocorticoide natural, tipo hidrocortisona.

Forzoso es concluir con Argonz et al. (2) y con Forbes et al. (3) que el síndrome obedece a un estado de hiperfunción eosinófila del lóbulo anterior de la hipófisis y que en los casos descritos con adenoma cromóforo el síndrome puede explicarse por la existencia predominante de células pre-eosinófilas. La participa-

ción hipotalámica en el síndrome no ha podido evidenciarse, pero si lo sugieren los casos de galactorrea en enfermedad del cerebro medio, en la siringomielia, en la encefalitis epidémica, en el tabes, en la tuberculosis y en el tifo, lo mismo que en los casos de meningitis basal.

Se sugiere, sin que ello pueda afirmarse, la existencia en nuestra paciente de un adenoma o de una hiperplasia de las células cosinófilas de la hipófisis, pese a la ausencia de signos demostrativos y a la negatividad radiológica de la silla turca, en exámenes repetidos con dos años de intervalo y que excluyen la existencia de un proceso selar expansivo.

En la figura número 1 se presenta una valoración esquemática del estado funcional endocrino de la paciente.

Resumen

Se presenta un caso con un síndrome de instauración puerperal caracterizado por Galactorrea, amenorrea secundaria y valores de gonadotrofina urinaria excluyentes de castración o de menopausia precoz, con definida insuficiencia estrogénica y tenazmente resistente a toda terapia: Rayos X en dosis de estímulo, andrógenos, estrógenos, asociación de estrógenos, testosterona, progesterona, extracto de tiroides y ACTH.

El Síndrome parece obedecer a hiperactividad (tumoral o hiperplásica) eosinófila de la hipófisis.

REFERENCIAS

1. Mendel, E. B.—Chiari-Frommel syndrome. An historical review with case report, *Am. J. Obst. & Gyn.*: 51:889, 1946.
2. Argosz, J. and del Castillo, E. B.—Syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin. *J. of Cl. Endocr. and Met.*: 13:79, Jna. 1953.
3. Forbes, A. P., Heneman, P. H., Griswold, G. C. and Albright, F.—Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J. of Cl. Endocr. and Met.*: 14:265, March. 1954.
4. Lyons, W. R., Johsson, R. D. and Li, C. H.—Mammary growth and lactation in male rats: International Symposium: The hypophyseal growth hormone, Nature and actions. Mc.Graw-Hill. 1955.
5. Folley, S. J.—Effects of somatotropin and other pituitary hormones on the lactating mammary gland: International symposium: The hypophyseal growth hormone, Nature and actions. Mc. Graw-Hill. 1955.