

# FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE ASSOCIADA À DELEÇÃO DO BRAÇO CURTO DO CROMOSSOMO X: RELATO DE CASO

PREMATURE OVARIAN FAILURE ASSOCIATED WITH X CHROMOSOME SHORT ARM DELETION: CASE REPORT

Patrícia Gonzales Maia;\* Paula Rita Leite da Silva;\*\* Izabella Barros dos Santos\*

## Resumo

A falência ovariana precoce é caracterizada por amenorreia associada à deficiência de esteroides ovarianos e elevados níveis de gonadotrofinas em mulheres com idade inferior a 40 anos. Esse diagnóstico traz consigo repercussões importantes na vida dessas jovens mulheres, principalmente no que diz respeito à fertilidade. Neste relato, apresenta-se um caso de deleção no braço curto de cromossomo X, em paciente nulípara, com amenorreia secundária e infertilidade. Já ao diagnóstico, a paciente aqui descrita encontrava-se com osteoporose e atrofia intensa de aparelho reprodutor interno. Este caso enfatiza a importância do diagnóstico e tratamento precoce da FOP na prevenção de complicações decorrentes do hipoestrogenismo, diminuindo assim as taxas de morbimortalidade e melhorando a qualidade de vida dessas pacientes.

Palavras-chave: Falência Ovariana Prematura; Deleção Cromossômica; Amenorreia; Infertilidade.

## Abstract

Premature ovarian failure is characterized by amenorrhea associated with deficiency of sex hormones and high levels of gonadotropins in women aged less than 40 years. This diagnosis brings important reverberations in the lives of these young women, particularly as regards fertility. In this report we present a case of deletion on the short arm of the X chromosome in a nulliparous patient with secondary amenorrhea and infertility. Already diagnosis the patient presented with severe osteoporosis and atrophy of the reproductive tract. With this case we would like to emphasize the importance of early diagnosis and treatment of POF in preventing complications of hipoestrogenismo, reducing rates of morbidity and mortality and improving the quality of life of these patients.

Keywords: Premature Ovarian Failure; Chromosome Deletion; Amenorrhea; Infertility.

## Introdução

A Falência Ovariana Precoce (FOP) é tradicionalmente definida como amenorreia antes dos 40 anos associada a hipogonadismo hipergonadotrófico com níveis de hormônio

folículo estimulante maior que 40 mIU/mL.<sup>1</sup> Dentre as causas etiológicas mais importantes encontram-se anormalidades cromossômicas numéricas e estruturais, síndrome do X frágil (FMR1), distúrbios autoimunes, radioterapia e quimioterapia. Aproximadamente 1% das

\* Médica residente em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Universitário Francisca Mendes.

\*\* Professora de Tocoginecologia da Universidade do Estado do Amazonas.

mulheres podem desenvolver FOP antes dos 40 anos de idade.<sup>2</sup>

As principais consequências da FOP são a infertilidade e o hipoestrogenismo que pode levar ao desenvolvimento de osteoporose,<sup>3</sup> susceptibilidade a doenças cardiovasculares<sup>4</sup> e hipotrofia genital, além de sintomas vasomotores como fogachos e alterações do humor.<sup>5</sup>

A conduta diante de pacientes com FOP envolve a abordagem da infertilidade, reposição hormonal e aconselhamento genético em casos específicos de cromossomopatias.<sup>1,2,5</sup> Importante enfatizar a necessidade da equipe multidisciplinar no momento do diagnóstico, proporcionando suporte e aconselhamento emocional.<sup>6</sup> A maior parte das pacientes são jovens e compreensivelmente não estão preparadas para receber o diagnóstico.<sup>1</sup> O elemento da síndrome que mais as afeta é a infertilidade.<sup>6</sup>

A FOP é frequentemente causada por aberrações do cromossomo X. Anormalidades do cromossomo X, como a monossomia X, resultam em amenorreia primária e alteração do desenvolvimento puberal (síndrome de Turner). Ao passo que alterações leves, como as deleções parciais, são relacionadas à amenorreia secundária.<sup>7</sup>

As deleções mais comuns são as que ocorrem no braço curto do cromossomo X, essas deleções evidenciam vários fenótipos, dependendo da quantidade de Xp remanescente. O ponto de corte comum para deleções terminais é Xp11. Deleções em Xp11 resultam 50% em amenorreia primária e disgenesia gonadal, enquanto o restante evolui com amenorreia secundária.<sup>8</sup>

No presente estudo apresenta-se um caso de FOP em que a análise citogenética evidenciou deleção no braço curto do cromossomo X (p11.4).

## Relato de Caso

Paciente com 27 anos, nulípara, encaminhada por amenorreia secundária. Refere menarca aos 12 anos e completo desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Evoluiu com ciclos menstruais irregulares caracterizados como espaniomenorreia desde a menarca. Aos 22 anos procurou atendimento médico, quando foi prescrito anticoncepcional oral, que fez uso por um ano. Desde abril de 2010 encontra-se em amenorreia. Nega comorbidades, cirurgias anteriores, antecedentes familiares e medicações de uso sistemático.

Ao exame físico apresentava completo desenvolvimento puberal e mamário, IMC: 25,4. O exame ginecológico evidenciou genitália hipotrófica, pilificação adequada, paredes vaginais e colo uterino atrofícos. Ao toque apresentava elasticidade vaginal diminuída, sem outras alterações.

Aos exames laboratoriais: Prolactina de 12.8; TSH: 3.26; T4 livre:1.35; Testosterona total: 15.8; Testosterona livre: 102; SDHEA: 120; 17 hidroxiprogesterona: 0.33; Androstenediona: 1.16; Glicemia: 71; Colesterol: 249; Triglicerídeo: 256; FSH: 73.5 (> 40 mUI/ mL); LH: 25.6 e Estradiol: 20.9. A ultrassonografia abdominal confirmou o diagnóstico de útero involuído com volume total de 10 cm<sup>3</sup> e ovários não visualizados. A paciente apresentava exame colpocitológico negativo para neoplasias e densitometria óssea com diagnóstico de osteoporose tanto em colo de fêmur (-2.7) como em coluna (-2.6). Foi solicitado cariótipo com coloração por banda G que identificou deleção do braço curto de um dos cromossomos sexuais 46 X, del (X) (p11.4), confirmando o diagnóstico de falência ovariana precoce de etiologia genética. O uso de anticoncepcional oral contínuo, a reposição de cálcio e vitamina D foram iniciados.



Figura 1: Cariótipo com deleção do braço curto do cromossomo X (del (p11.4)).

## Discussão

A falência ovariana precoce é uma desordem incomum, confundida há tempos com menopausa precoce. Hoje, porém, diferentemente da menopausa, a falência ovariana não é sinônimo de cessação permanente da função ovariana. Sendo assim, insuficiência ovariana seria um termo adequado, pois transmite uma sensação de que a fisiopatologia representa um continuum. Além disso, o termo pode ser mais aceitável para as pacientes, pois reflete a possibilidade de remissão espontânea e gravidez subsequente.<sup>9</sup>

A FOP afeta aproximadamente 1 em cada 10.000 mulheres até 20 anos, 1 (uma) em mil mulheres até 30 anos; 1 (uma) em cada cem mulheres até 40 anos.<sup>10</sup>

O primeiro desafio nessa afecção é o diagnóstico. Em um estudo realizado com 50 mulheres que apresentavam amenorreia secundária, mostrou-se que 57% (16 de 28) das pacientes visitaram consultórios médicos três ou mais vezes antes que testes laboratoriais fossem feitos para determinar o diagnóstico. O tempo médio entre o início da falha menstrual até o estabelecimento do diagnóstico de falência ovariana prematura foi de dois anos.<sup>11</sup> Informação que está de acordo com o caso em estudo no qual a paciente iniciou

falha menstrual em 2010 e só obteve diagnóstico definitivo em 2012.

Em geral, após a exclusão de gravidez, a avaliação inicial se dá com dosagens hormonais de prolactina sérica, FSH e TSH. Se o FSH tiver valores menopausais, ou seja, acima de 40 mUI/mL, em pacientes com idade inferior a 40 anos, é necessário a repetição dele em trinta dias e dosagem do estrogênio sérico. O teste da progesterona não é aconselhável nesses casos por conta da característica intrínseca de função ovariana intermitente, em que metade das pacientes poderá responder positivamente ao teste, levando ao atraso do diagnóstico definitivo.<sup>9</sup>

Uma vez feito o diagnóstico, é necessário a realização de exames específicos para definição da etiologia. Nem sempre, contudo, o diagnóstico etiológico é possível, podendo ser realizado por exclusão. Nos casos de falência ovariana precoce que não estão associadas a uma síndrome, os testes laboratoriais que são recomendados incluem o estudo citogenético, teste para premutação de FMR1 e teste para anticorpos adrenais.<sup>12</sup>

A FOP pode resultar de uma diminuição do número de folículos sendo encontrado

durante o desenvolvimento do ovário ou aumento da taxa de perda ou atresia folicular acelerada.<sup>5</sup> Diferentes mecanismos genéticos são pertinentes a esses processos, incluindo rearranjos do cromossomo X, mutações de genes autossômicos, genes ligados ao X e no DNA mitocondrial, como também a determinantes poligênicos e multifatoriais.<sup>13</sup>

Mulheres com anormalidades estruturais e numéricas do cromossomo X formam o maior subgrupo com insuficiência ovariana primária.<sup>14</sup>

Esteroides sexuais são importantes para o bom funcionamento do aparelho reprodutor, mas também para outros aspectos da saúde da mulher como manutenção da massa óssea, prevenção de complicações cardiovasculares, cognição, bem-estar e sexualidade.<sup>14</sup>

As pacientes com FOP representam uma população sob o maior risco de osteoporose e fraturas futuras.<sup>3,15</sup> Nossa paciente na vigência do diagnóstico já se encontrava com osteoporose tanto em colo de fêmur como em coluna, sendo imediatamente iniciada reposição de cálcio e vitamina D, juntamente com o tratamento hormonal.

Apesar de não haver estudos prospectivos que avaliem o impacto do estrogênio sobre fraturas especificamente em mulheres com FOP, evidências sugerem que a terapia hormonal aumenta a densidade óssea independentemente da dose, via de administração ou regime terapêutico.<sup>3</sup>

As mulheres que experimentam FOP estão sob um risco maior de doenças cardiovasculares, o comprometimento da função endotelial vascular é um marcador precoce de aterosclerose.<sup>4,16</sup> Mulheres com FOP quando comparadas com controles, com função ovariana preservada, apresentam importante disfunção endotelial. Os resultados indicam que o processo de aterosclerose inicia-se precocemente nessas mulheres e pode contribuir para o risco aumentado de doença cardiovascular.<sup>16</sup>

A terapia hormonal em mulheres jovens com POF restaura a fisiologia normal e pode ter

efeitos benéficos no sistema cardiovascular.<sup>16</sup>

Quanto à fertilidade, mulheres com FOP têm a chance de 5-15% de conceber espontaneamente. A terapia de primeira linha é uma prova com reposição de estradiol e acompanhamento de perto da ovulação.<sup>2</sup> Outra opção terapêutica seria a fertilização in vitro (FIV) com óvulo de doadora, cujas taxas de gestação chegam a 50% por ciclo.<sup>3</sup>

Em conclusão, é de vital importância que o diagnóstico de falência ovariana precoce seja feito a tempo para que medidas possam ser tomadas quanto à fertilidade e prevenção de complicações tardias. O diagnóstico se dá por meio de alterações clínicas e distúrbios do ciclo menstrual típicos de deficiências hormonais. É necessário investigar a etiologia para que se possa fornecer informação adequada e aconselhamento genético, se necessário. A terapia hormonal deve ser iniciada quanto antes e o tempo de uso individualizado para cada paciente, mas de uma forma geral dura até o tempo em média de ocorrência da menopausa natural. Tal tratamento, como já foi mencionado, além de prevenir complicações, tem forte influência no bem-estar e qualidade de vida dessas jovens mulheres.

## Referências

1. Speroff L, Fritz M A. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8aed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011.
2. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005; 11(4): 391-410.
3. Vilodre CL, Moretto M, Kohek MBF, Spritzer PM. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51(6): 920-9.
4. Yorgun H, Tokgözoğlu L, Canpolat U, Gürses KM, Bozdağ G, Yapıcı Z, Şahiner L, Kaya EB, Kabakç G, Oto A, Tuncer M, Aytemir K. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. Int J Cardiol. 2013; 168(1): 506-10.

5. Vujovi S, Ivović M, Tančić-Gajić M, Ljiljana M, Barać M, Arizanović Z, Nenezić A, Ivanišević M, Micić J, Sajić S, Micić D. Premature ovarian failure. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(11-12): 806-811.
6. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol.* 2009; feb.; 23(1): 129-40.
7. Ishizuka B, Kudo Y, Amemiya A, Ogata T. Ovulation induction in a woman with premature ovarian failure resulting from a partial deletion of the chromosome long arm, 46, X, del (X)(q22). *Fertil Steril.* 1997; 68(5): 931-4.
8. Simpson, JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet.* 1999; 89(4): 186-200.
9. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil and Steril.* 2005; may.; 83(5): 1327-32.
10. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 67: 604-6.
11. Alzubaidi N, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002; may.; 99 (5 Pt 1): 720-5.
12. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009; feb.; 360(6): 606-14.
13. Hassum Filho PA, Silva IDC, Verreschi ITN. O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45(4): 339-42.
14. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010; 376: 911-21.
15. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; aug.; 280(2): 177-81.
16. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makriganakis A, Michalis L, Chrousos GP. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen - progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17(3): 101-9.

Correspondência para:

Endereço: Hospital Universitário Francisca Mendes.R. Camapuã, 108 - Cidade Nova II. Manaus/AM.

e-mail: tricia\_gm@hotmail.com