

Estudo prospectivo de paciente com a Síndrome do triplo X e falência ovariana prematura

Prospective study of a patient with triple X Syndrome and premature ovarian failure

Maria Betânia Pereira Toralles¹; Layla Damasceno do Espírito Santo²; Iago Teles Dominguez Cabanelas³; Mônica Jacobina Fonseca Vieira⁴; Lilia Maria de Azevedo Moreira⁵

¹Professor Adjunto da UFBA/ Docente do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – UFBA;

²Laboratório de Genética Humana e Mutagênese – UFBA
Mestre em Genética e Biodiversidade – UFBA;

³Doutorando da Universidade de Wageningen, Netherlands - WUR;

⁴Laboratório de Genética Humana e Mutagênese – UFBA
Mestre em Medicina e Saúde – UFBA;

⁵Professor Titular de Genética da UFBA/ Docente do Programa de Pós-graduação em Genética de Biodiversidade - UFBA.

Resumo

A síndrome do triplo X (47,XXX), constitui distúrbio cromossômico frequente (1:1000 nascimentos femininos), com espectro clínico variável, de fenótipo normal a casos de malformações congênitas e incompetência reprodutiva. Cerca de 4% das mulheres com trissomia X, apresentam Falência Ovariana Prematura, que tem sido relacionada à depleção folicular com anormalidades do cromossomo X, dando suporte à hipótese da necessidade de dois X íntegros para o desenvolvimento folicular normal. Este relato de caso descreve aspectos citogenéticos e clínicos, de paciente com cariótipo 47,XXX, com quadro de amenorria e hipogonadismo hipergonadotrófico, follow-up de 4 anos e possibilidades terapêuticas.

Palavras-chave: Triplo X. Insuficiência ovariana primária. Menopausa precoce.

Abstract

The triple X syndrome (47, XXX), is common chromosomal disorder (1:1000 female births), with variable clinical spectrum of normal phenotype until cases of congenital malformations and reproductive incompetence. About 4% of women with trisomy X have premature ovarian failure, which has been associated with follicular depletion of the X chromosome abnormalities, supporting the hypothesis of the need for two X intact for normal follicle development. This case report describes cytogenetic and clinical aspects of patient with karyotype 47, XXX, with a picture of signs of secondary amenorrhea and hypergonadotropic hypogonadism, follow-up of 4 years and therapeutic possibilities.

Keywords: Triple X. Primary Ovarian Insufficiency. Menopause, Premature.

INTRODUÇÃO

A síndrome do triplo X (47, XXX), descrita inicialmente por Jacobs e outros (1959), é uma das mais frequentes aneuploidias humanas, ocorrendo em cerca de 1/1000 nascimentos femininos. As características clínicas da síndrome são variáveis; a maioria das pacientes apresenta fenótipo normal e competência reprodutiva, entretanto há relatos de distúrbios psicológicos e malformações congênitas múltiplas entre as afetadas (BARR, 1969; BENDER et al., 1999; LINDEN et al., 1998).

A Falência Ovariana Prematura (FOP), (OMIM 311360 e 300511), também denominada Menopausa ou

Climatério Precoce, representa a perda da função ovariana, temporária ou definitiva, após a menarca e antes dos 40 anos, com padrão hormonal caracterizado por níveis elevados de gonadotrofinas, típicos do período pós-menopausa. Incide em cerca de 0,9% da população geral, afetando de 5 a 15% das mulheres com amenorria secundária (WEHBA, 1988). Goswami e e outros (2003) referem que 2 em 52 (3,8%) das pacientes com falha ovariana prematura apresentam síndrome do triplo X. Chrisoulidou e outros (2008) corroboram estes dados, observando que essa trissomia ocorre em cerca de 4% das mulheres com FOP.

O quadro clínico é abrangente e afeta aspectos endócrinos e reprodutivos, caracterizando-se respectivamente, pelo hipogonadismo hipergonadotrófico e pela perda da fertilidade (HASSUM FILHO et al., 2001). A etiologia é complexa, estando associada a fatores genéticos, imunológicos, infecciosos metabólicos e iatrogênicos, que resultam na redução no número de folículos ovarianos, e/ou defeitos nos

Correspondência / Correspondence: Lilia Maria de Azevedo Moreira. Laboratório de Genética Humana e Mutagênese (LGHM) / Programa Genética & Sociedade- Departamento de Biologia - Instituto de Biologia-UFBA. Av. Barão de Geremoabo, 147, sala 10- Campus de Ondina, Salvador-Bahia. CEP: 40170-290. Fone: 3283-6538. E-mail: lazevedo@ufba.br

múltiplos mecanismos de estímulo ao desenvolvimento dos mesmos. O estudo citogenético de pacientes com Falência Ovariana Precoce, revela alta prevalência de anomalias cromossômicas em amenorreia primária (14,12%) e secundária (8,27%), de acordo com Lakhali e outros (2010).

O objetivo deste trabalho é analisar a importância da Falência Ovariana Precoce, no quadro fenotípico de pacientes com a síndrome do triplo X e as possibilidades terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo apresenta o seguimento de uma paciente com a síndrome do triplo X, em Programa de Genética Comunitária da Universidade Federal da Bahia. Foram coletadas informações sobre o desenvolvimento sexual secundário, história da vida e avaliações hormonais. O estudo citogenético da paciente foi realizado em cultura convencional de linfócitos e avaliação das lâminas com bandamento GTG, em microscópio Axioskop Zeiss, com observação em objetiva com aumento de 100 vezes e com imersão a óleo. O estudo do caso foi feito com o consentimento da paciente de acordo com as normas bioéticas preconizadas na Declaração de Helsinki em 1964.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 17 anos e queixa de amenorreia secundária por três anos. Teve telarca aos 15 anos, menarca aos 16 anos, com sangramento em pouca quantidade e com ciclos irregulares. Após alguns episódios de sangramento, parou de menstruar. Queixa de irritabilidades, ondas de calor e artralgiás. Ao exame físico revelou estatura de 170 cm; peso 73 kg. Desenvolvimento da mama no estágio V de Tanner. Cabelos ralos, pelos axilares e pilificação genital escassa (P4). Vagina bem formada, íntegra. Ultrassonografia pélvica mostrou útero com dimensões e volumes normais. Ovários presentes com forma e volume normais. A paciente manifesta desejo de procriar. Estudo cromossômico revelou cariótipo 47, XXX, em 30 células analisadas (Figura 1).

Não há relato de distúrbios genéticos na família, é a terceira filha de irmandade de 6. Nasceu no domicílio demorando a chorar. Atraso no desenvolvimento neuromotor; tem 1º grau incompleto. Realiza atividades laborais em serviços gerais como autônoma. Possui boa adequação social e mantém relacionamentos amorosos regulares. Reside em pequena cidade no interior do estado e refere situação de pobreza.

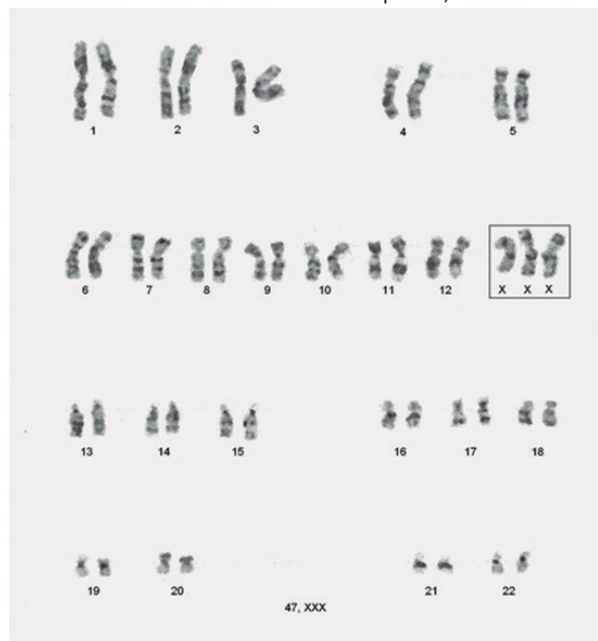
Avaliação hormonal apontou quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico: FSH – 68,9 Mil/ml (elevado); LH- 38,5 IU/ml (elevado); Estradiol menor que 20 pg/ml (baixo); Progesterona menor que 0,2. Hormônios tireoidianos, 170H Progesterona, Testosterona, Prolactina, normais.

Tendo em vista a situação do hipogonadismo e suas consequências a curto e longo prazo, como a osteoporose e eventos cardiovasculares, optou-se pela pres-

crição de terapia hormonal (estrogênios e progestogênios) continuada.

Iniciou tratamento hormonal com DICLIN (etinilestradiol 0,035 mg). Após quatro meses de uso da medicação, a paciente foi reavaliada, apresentando níveis de FSH (1,83) e LH (3,72), normais; E2 30,6 pg/ml. PRL normal. Em quatro anos de *follow-up* retornou apenas três vezes para reavaliações, sendo nestas ocasiões realizados exames hormonais com resultados irregulares, exceto na avaliação feita aos 20 anos, quando referiu estar mantendo a terapia hormonal prescrita.

Figura 1. Cariograma da paciente (bandamento GTG) indicando trissomia do cromossomo X. Cariótipo: 47, XXX.



DISCUSSÃO

Este estudo registra a ocorrência pouco frequente de falha ovariana precoce, na síndrome do triplo X. Segundo Wong e Lam (2005), a associação entre estes distúrbios pode ser casual. Entretanto estudos citogenéticos e moleculares em diferentes alterações estruturais do cromossomo X definem dois loci para a falência ovariana: FOP1 (Falência ovariana prematura 1), que compreende a região Xq26-qter, e FOP2 (Falência ovariana prematura 2), Xq13.3-Xq22 (VILODRE et al., 2007).

A observação de aneuploidias do X, em casos de falência ovariana, sugere que o não balanceamento do mecanismo de inativação do X, poderia estar associado com a desregulação dos genes e distúrbio na sua expressão nos oócitos. Entretanto, o estudo de Pagni e Melaragno (1998), sobre a etiologia do POF em grupo heterogêneo de mulheres afetadas e controles, sugere que o padrão de replicação do X, em aneuploidias deste cromossomo, não está envolvido na etiologia do FOP, também asseverado por Yoon e outros (2008).

Vilodre e outros (2007) ponderam que para mulheres jovens, a terapia de reposição hormonal (TRH)

deve ser considerada uma necessidade e recomendam a abordagem terapêutica individual, para o tratamento hormonal, observando que na FOP, ainda não existem estudos controlados, a longo prazo, que avaliem os riscos da TRH, como eventos cardiovasculares e câncer de mama.

A paciente manifesta desejo de procriação e segundo Nelson e outros (2005), 50% das mulheres com diagnóstico de FOP, apresentam função folicular ovariana, quando definida por níveis séricos de estradiol maiores que 50 pg/ml e observam ainda que 20% destas ovulam, considerando os níveis de progesterona iguais ou superiores a 3µg/ml.

No presente caso, o follow-up realizado apontou desajustes nas taxas hormonais, atribuídas à falta de regularidade no uso da medicação. Atualmente foi estabelecida uma norma de retornos semestrais e a doação dos medicamentos necessários para o uso neste período.

CONCLUSÕES

Não obstante o desconhecimento atual da relação entre a trissomia X e a falência ovariana, a indicação para análise citogenética deve ser feita em mulheres com FOP de causa desconhecida ou que apresentem sinais sugestivos de síndromes genéticas, como no presente caso. Condutas de seguimento, com reposição hormonal e reavaliações regulares, configuram-se como necessárias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a paciente pela colaboração com o estudo.

REFERÊNCIAS

BARR, M.L. The triplo-X female. An appraisal based on a study of 12 cases and review of the literature. *Can. Med. Assoc. J.*, Ottawa, v. 101, n. 5, p. 247-258, 1969.

BENDER, B.G. et al. Psychosocial competence of unselected abnormalities. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 88, n. 2, p. 200-206, 1969.

CHRISOULIDOU, A. et al. Mosaic ring X chromosome in a case of secondary amenorrhea. *Fertil. Steril.*, New York, v. 90, n. 4, p. 1198-21, 2008.
GOSWAMI, R. et al. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil. Steril.*, New York, v. 80, n. 4, p. 1052-1054, 2003.

HASSUM FILHO, P.A.; SILVA, I.D.C.; VERRESCHI, I.T.N. O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 45, n. 4, n. 339-342, 2001.

JACOBS, P.A. et al. Evidence for the existence of the human "super female". *Lancet*, Londres, v. 2, n. 7100, p. 423-425, 1959.

LAKHAL, B. et al. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clín. Genet.*, Copenhagen, v. 78, n. 2, p. 181-185, 2010.

LINDEN, M.G. et al. 47, XXX: what is the prognosis? *Pediatrics.*, Springfield, v. 82, n. 4, p. 619-630, 1998.

NELSON, L.M.; COVINGTON, S.N.; REBAR, R.W. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil. Steril.*, New York, v. 83, n. 5, p. 1327-1332, 2005.

PAGNI, D.; MELARAGNO, M.I. Cytogenetic study of women with premature ovarian failure. *Genet. Mol. Biol.*, Ribeirão Preto, v. 21, n. 2, p. 263-266, 1998.

VILODRE, L.C. et al. Falência ovariana prematura: aspectos atuais. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 920-929, 2007.

YOON, S.H. et al. X chromosome inactivation patterns in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Hum. Reprod.*, Oxford, v. 23, n. 3, p. 688-692, 2008.

WEHBA, S. Falência ovariana prematura ou precoce. *Femina*, Rio de Janeiro, v.16, n.2, p 101-111, 1988.

WONG, M.S.; LAM, S.T. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhea in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med. J.*, Hong Kong, v. 11, n. 4, p. 267-272, 2005.

Submetido em 17.07.2013;

Aceito em 15.10.2013.