



## MENOPAUSA PRECOCE

### Associação com a Síndrome do XFrágil

A palavra menopausa precoce refere-se à última menstruação regida pelos ovários. O termo menopausa precoce (falha ovariana prematura) é definido quando a menopausa ocorre antes dos 40 anos. A menopausa não ocorre com frequência te a mulher completar seus 48-52 anos.

A falência ovariana precoce pode aparecer em idades variadas e de muitas formas. Se acontecer antes da puberdade, a mulher apresentará falha no desenvolvimento sexual e suas menstruações não começarão. Se aparecer após a puberdade, a mulher apresentará amenorréia (ausência de menstruações) e infertilidade.

A falência ovariana precoce (POF) é a depleção precoce dos folículos antes dos 40 anos que, na maioria dos casos, causa menopausa prematura. Afeta cerca de 1% das mulheres e é normalmente precedida de anos de ciclos irregulares. Nessa síndrome, os níveis de hormônio que estimulam o folículo (HFE) se elevam, conforme entram em perimenopausa. A falência ovariana prematura é uma causa importante de infertilidade. Mulheres com esse quadro têm apenas 5 a 10% de chances de conceber sem os tratamentos de infertilidade.

#### Causas da falência ovariana

- Deficiências nas glândulas adrenais, na hipófise ou na tireóide;
- Fatores genéticos relacionados ao cromossomo X – a mulher precisa ter dois cromossomos X funcionando para a reprodução normal. Casos de falência ovariana podem ocorrer na Síndrome do Cromossomo XFrágil e outras condições herdadas que causam anormalidades parciais no cromossomo X;
- Tratamentos de câncer (quimioterapia, radioterapia e outros).

#### Cromossomo X e falência ovariana

Múltiplas alterações no cromossomo X estão relacionadas à fertilidade e à duração do período reprodutivo das mulheres. Dois segmentos no braço longo do cromossomo X (Xq) são definidos como contendo *loci* para a falência ovariana prematura: FOP-1 (falência ovariana prematura 1) que compreende Xq26-qter, e FOP-2 (falência ovariana prematura) Xq13.3-Xq22. parece que deleções distais que afetem o segmento cromossômico FOP-1 resultam em falência ovariana precoce entre 24 e 29 anos, enquanto que mutações em FOP-2 causam disfunção ovariana mais precocemente, entre 16 e 21 anos.

Quando o segmento cromossômico FOP-1 é afetado, a disfunção ovariana decorre de alteração no gene responsável pela “**Síndrome do Cromossomo XFrágil**” . A Síndrome do XFrágil é uma causa comum de retardo mental devido à expansão acima de 200 cópias da repetição CGG no primeiro exon do gene FMR1, mapeado em Xq27.3, o que provoca o silenciamento desse gene. Pesquisas recentes relataram que mulheres com expansão intermediária, entre 50 e 200 repetições (denominada de **Pré Mutação**) e que não têm retardo mental apresentam maior incidência de falência ovariana prematura.

Nas mulheres com antecedente familiar, o XFrágil é responsável por 13% dos casos de menopausa precoce, segundo estudos internacionais.

#### Planejamento hereditário

Descobertas mais recentes mostram que a Síndrome do XFrágil pode trazer consigo uma outra síndrome, chamada pelos norte-americanos de FXTAS (*fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*). Acomete homens pré mutados após os 50 anos. Esses pacientes são geralmente diagnosticados como

portadores de Parkinson ou Alzheimer. Nesse caso, existe um aumento significativo na produção de mRNA (responsável pela mensagem genética e diminuição na proteína FMRP). Essa ataxia (termo médico que indica desordem ou falta de coordenação motora) tem como consequência movimentos anormais, perda de memória e demência.

As mulheres portadoras da pré-mutação apresentam pouco ou nenhum sintoma neurológico aparente, porém podem apresentar distúrbios comportamentais endocrinológicos e reprodutivos como a falência ovariana prematura (FOP) que é a perda da função gonadal definitiva. Mulheres Pré-Mutadas têm maior risco de gerar para sua descendência a expansão do gene, com filhos afetados. Homens Pré-Mutados passam para todas as filhas o mesmo número de CGG, tornando-as Pré-Mutadas. Essa matemática confusa da genética é que explica por que a Síndrome do XFrágil pode permanecer despercebida por gerações de uma mesma família antes de ser descoberta. À medida que o número de repetições de CGG aumenta, em especial nas mulheres, a prole (principalmente meninos) é acometida pela mutação completa, levando aos casos mais severos da doença. Em filhos homens de mulheres com FOP, o XFrágil é a principal causa de retardo mental.

*Neste sentido é importante que se inclua o exame de Estudo de Pré Mutação para XFrágil nos exames Pós Concepção.*

#### **Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene**

---

O Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene disponibiliza o exame genético para pesquisa da Pré-Mutação (portadores):

##### **- Estudo de Pré Mutação para XFrágil**

Tal estudo é baseado em metodologias confiáveis e modernas. Os testes são realizados pelas técnicas de PCR utilizando enzimas para amplificação de expansões de CGG (Ezpany Long Template).

O Departamento de Genética Humana do Laboratório Neurogene oferece suporte técnico e científico necessários para os médicos e pacientes. Para realizar o exame é necessária a coleta de uma amostra de 5mL de sangue em EDTA, conservado em

temperatura ambiente. O resultado é liberado entre 15 a 20 dias úteis.

ESTE EXAME POSSUI COBERTURA PELA UNIMED FLORIANÓPOLIS.

#### **Indicações do exame**

---

- Identificação de mulheres portadoras para avaliação pré-natal
- Identificação de mulheres portadoras para avaliação de menopausa precoce
- Pacientes que possuem suspeita clínica compatível com a Síndrome do X-Frágil.
- Indivíduos que tem risco elevado de virem a desenvolver a Síndrome do X-Frágil, por serem parentes de um afetado.
- Confirmação do diagnóstico de indivíduos com retardo mental ou atraso no desenvolvimento.
- Pacientes com resultado negativo para o teste citogenético de X-Frágil, mas com sintomas clínicos sugestivos da doença.
- Pacientes com expressão citogenética de sítio frágil em Xq27-28.
- Pacientes idosos com tremor e ataxia (FRATAX)

#### **Referências Bibliográficas**

---

1 - Saluto *et al.*, JMD 2005, Vol. 7, No. 5.

2 - Fu *et al.*, 1991. Cell 67:1047;

3 - Erster *et al.*, 1992. Human Genetics 90: 55-61