

# ***O Espectro das Falências Ovarianas Ligadas ao Cromossomo X***

**atualização**

## **RESUMO**

A falência ovariana manifesta-se clinicamente por amenorréia primária ou secundária, e do ponto de vista hormonal caracteriza-se pelos níveis elevados de gonadotrofinas hipofisárias, principalmente FSH, cuja etiologia pode ser atribuída a varias causas, como redução numérica ou rearranjos do cromossomo X, entre outras. Além da síndrome de Turner (monossomia do cromossomo X, com ou sem mosaïcismo cromossômico), cujo principal estigma - a baixa estatura - e o infantilismo sexual apontam o diagnóstico, rearranjos do braço longo de X (Xq), ou mutações instaladas em genes mapeados neste cromossomo estão relacionados com a falência ovariana em meninas pré-púberes e em mulheres adultas jovens, sem outros sinais clínicos. Neste cromossomo, nos segmentos da falência ovariana precoce (FOP1 e FOP2) situam-se genes já relacionados à insuficiência ovariana de instalação precoce. Esta revisão trata destas alterações, algumas detectadas pelas técnicas citogenéticas convencionais, outras somente por meio de recursos de biologia molecular. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:339-342)

**Unitermos:** Hipogonadismo hipergonadotrófico; Disgenesia gonadal; Falência ovariana precoce; Pré-mutação do X-frágil; gene DIA; gene QM

## **ABSTRACT**

Clinically ovarian failure is presented by primary or secondary amenorrhea and high levels of pituitary gonadotropins mainly FSH. Monosomy or X-chromosome rearrangements are among a variable number of suggested etiopathogenic factors of ovarian failure in young women. Besides in Turner syndrome (X-monosomy or mosaicism), where the short stature and sexual infantilism point to the diagnosis, X-chromosome long arm (Xq) rearrangements, or genetic mutations of genes mapped at this segment are related with ovarian failure presented in prepubertal girls and in young women without other clinical signal. The present revision focuses these chromosomal abnormalities, some of them disclosed by conventional cytogenetic methods and other only disclosed by means of molecular biological tools. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:339-342)

**Keywords:** Hypergonadotropic hypogonadism; Pure gonad digenesis; Premature ovarian failure; FRAXA-premutation; QM-gene; DIA-gene

**A** FUNÇÃO GONADAL PRIMORDIAL é a produção de gametas e a manutenção de um estado metabólico que permita a fertilidade. Em mulheres, a fertilidade é o resultado de uma série de eventos moleculares complexos que se inicia na vida intrauterina, com a diferenciação ovariana e a formação dos folículos primordiais, e continua depois do nascimento, por um processo molecular e plástico, altamente coordenado e sincronizado. A falência ovariana é um quadro clínico abrangente que afeta os aspectos endócrinos e germinativos gonadais. Do ponto de vista endócrino, é caracterizada pelo hipogonadismo hipergonadotrófico e, do ponto de vista reprodutivo, pela perda

**Péricles A. Hassum Filho**  
**Ismael D.C. Silva**  
**Ieda T.N. Verreschi**

*Setor de Gônadas e Desenvolvimento,  
Disciplina de Endocrinologia e  
Metabologia (PAH e ITNV) e  
Departamento de Ginecologia  
(IDCS), Universidade Federal de São  
Paulo, Escola Paulista de Medicina  
(UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.*

*Recebido em 03/05/01  
Aceito em 10/05/01*

da fertilidade. A proliferação da ovogônia ocorre somente no período pré-natal e após a puberdade um "pool" de ovócitos completa sua diferenciação a cada ciclo menstrual. Apesar da idade da menarca estar decrescendo neste século, a da menopausa, por sua vez, permanece invariável em relação ao tempo (1).

#### Folículos primordiais e maturação folicular

A foliculogênese inicia-se através de fatores intraovarianos e extraovarianos. Em consequência disso, mutações em genes responsáveis por essa etapa do desenvolvimento gonadal podem afetar os múltiplos componentes ao longo dessa via, levando à falência ovariana e infertilidade. A interrupção do desenvolvimento de células germinativas pode estar associada à falência ovariana completa em decorrência da atresia folicular acelerada que ocorre depois da vigésima semana de gestação (2). É possível, porém, o desenvolvimento gonadal incompleto sem folículos, em mulheres com cariótipo normal (46,XX). É o que ocorre na "disgenesia gonadal pura" (DGP 46,XX). Nessa condição, a produção dos hormônios sexuais à puberdade fica prejudicada, resultando em infantilismo sexual e amenorréia primária (3).

Um número decrescente de células germinativas está associado à "falência ovariana parcial", cujo quadro clínico de hipogonadismo instala-se com amenorréia secundária, apresentando elevados níveis de gonadotrofinas hipofisárias em mulheres com menos de 40 anos de idade. Esses casos são denominados de "falência ovariana prematura" (FOP), desordem que pode ocorrer em 1% das mulheres (4). A disgenesia gonadal pura 46,XX (DGP) e a falência ovariana prematura (FOP) podem fazer parte de um espectro dentro das falências ovarianas com diferentes manifestações clínicas decorrentes de processos etiopatogênicos semelhantes (2).

A disfunção ovariana pode ser causada por diminuição do número inicial de folículos primordiais, atresia ou apoptose acelerada dos folículos, alterações nos mecanismos de recrutamento do folículo dominante ou, ainda, interrupção do processo de maturação folicular (1). 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 (2,5).

#### Cromossomo X e falência ovariana

Múltiplas alterações no cromossomo X estão relacionadas à fertilidade e à duração do período reprodutivo das mulheres (6-8). Dois segmentos no braço longo do cromossomo X (Xq) são definidos como

contendo *loci* para a falência ovariana: FOP1 (Falência ovariana prematura 1) que compreende Xq26- qter (9), e FOP2 (Falência ovariana prematura 2) Xq13.3-Xq22 (10). Parece que deleções distais que afetem o segmento cromossômico FOP1 resultam em falência ovariana entre 24 e 29 anos (9,11), enquanto que mutações em FOP2 causam disfunção ovariana mais precocemente, entre 16 e 21 anos (10).

A ausência completa de um dos cromossomos X, como no caso da Síndrome de Turner, resulta em disgenesia ovariana e sinais clínicos típicos, que incluem a baixa estatura. A disfunção ovariana na Síndrome de Turner pode ser resultado da perda da dosagem diplóide de um ou mais genes vitais para o desenvolvimento gonadal, estando ambos os alelos normalmente ativos na ovogênese (12). A haploinsuficiência de genes como causa de falência ovariana prematura explicaria porque deleções e translocações que causam interrupções de genes no cromossomo X afetam a função ovariana (1).

#### O segmento cromossômico da falência ovariana tipo 1

Quando o segmento cromossômico FOP1 é afetado, a disfunção ovariana decorre de alteração no gene responsável pela "síndrome do cromossomo X frágil" (13). A Síndrome do X frágil 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 (14,15). 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 (13,16,17). O papel do gene FMR1 na função ovariana permanece, entretanto, desconhecido.

Ainda no segmento FOP1, o gene QM da proteína ribossomal L10 (RPL10) mapeado na banda Xq28, é um gene recém identificado que foi originalmente classificado como sendo um supressor de tumor. Essa proteína pertence a uma classe de proteínas regulatórias de transcrição altamente conservada na evolução dos eucariotos, sendo expressa em diversos tecidos (18). O gene QM pertence a uma família poligênica com representantes em outros cromossomos e pode estar envolvido em processos pós-transcricionais que são essenciais para a diferenciação de tecidos específicos durante a embriogênese (19). A localização do gene QM em Xq28, sua expressão e funções, faz dele um gene candidato à disgenesia gonadal ligada ao cromossomo X.

Há forte evidência em *Drosophila* e indicação em humanos de que deficiências de proteínas ribossomais podem levar a um fenótipo anormal. Em *Drosophila*, o fenótipo denominado *Minute* se caracteriza por corpo reduzido e infertilidade resultante de deficiência de genes de proteínas ribossomais espalhados pelo genoma (20). Os autores sugerem que esse fenótipo na *Drosophila* seja o equivalente ao fenótipo humano da síndrome de Turner. Outro gene de proteína ribossomal, o RPS4, mapeado no cromossomo X, quando deficiente, é candidato a determinar certas características da síndrome de Turner (21).

### O segmento cromossômico da falência ovariana tipo 2

No segmento cromossômico FOP2, onze translocações presentes em pacientes com falência ovariana prematura foram mapeadas numa região de 15Mb em Xq21 (3). Esses pesquisadores concluíram que pelo menos oito genes nessa região cromossômica possam estar relacionados à falência ovariana prematura. O único gene candidato mapeado no segmento Xq13 a Xq26 é o gene homólogo humano ao *diaphanous* da *Drosophila melanogaster* (DIAPH2), localizado em Xq22 (2). Bione e cols. (22), em 1998, identificaram deleções no último exon (156) na região 3' do gene DIA em uma família portadora de falência ovariana prematura. Este gene, quando se apresenta mutado, afeta a espermatogênese e a ovogênese em *Drosophila* (23). A proteína DIA é o primeiro membro da família de proteínas do crescimento FH1/FH2. Membros dessa família de proteínas participam da reorganização do citoesqueleto e de outros processos morfogenéticos mediados pela actina, que são requeridos nas etapas iniciais do desenvolvimento gonadal (24). Bione e cols. (22), em 1998, identificaram transcrições do gene DIA no ovário humano adulto e também em ovários de fetos de ratos, confirmando o seu papel na ovogênese e possivelmente nos estágios mais tardios do desenvolvimento do ovócito. A análise de mutações do gene DIAPH2 em pacientes portadores de falência ovariana prematura podem esclarecer o seu papel na gênese da insuficiência gonadal, tendo em vista que a disgenesia gonadal pura, 46XX e a falência ovariana prematura podem ser diferentes manifestações de processos etiológicos semelhantes.

### CONCLUSÃO

A falência ovariana pode manifestar-se como amenorréia primária em meninas pré-púberes, acompanhada de infantilismo sexual. Por outro lado, em adultas

jovens pode apresentar-se como amenorréia secundária, acompanhada de esterilidade. Nos casos de instalação pré-puberal do hipogonadismo, a falta de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários obriga ao exame do cariótipo, na presença ou não de baixa estatura e/ou outros estigmas "turnerianos", mesmo antes de instalarem-se os níveis elevados de FSH. Embora outras causas endócrinas, que fogem ao contexto desta revisão, devam ser excluídas, outras alterações do cromossomo X, não detectáveis pelas técnicas citogenéticas convencionais, podem estar envolvidas na gênese da sua instalação.

### REFERÊNCIAS

1. Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:75-80.
2. Simpson JI, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
3. Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, et al. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997;40:123-31.
4. Coulman MD, Carolyn B. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982;38:645-55.
5. Perez GI, Trbovich AM, Gosden RG, Tilly JL. Mitochondria and the death of oocytes. *Nature* 2000;403:500-1.
6. Devi SA, Deborah AM, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1998;70:89-93.
7. Bondy CA, Nelson LM, Kalantaridou SN. The genetic of ovarian failure. *J Womens Health* 1998;7:1225-9.
8. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990;85:455-61.
9. Tharapel AT, Anderson KP, Simpson JL, Martens PR, Wilroy RS, Llerena JC, et al. Deletion (X) (q26.1->q28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. *Am J Hum Genet* 1993;52:463-71.
10. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X:autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52:19-26.
11. Krauss CM, Turosoy RN, Atkins L. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987;317:125-31.
12. Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1990;9:90-3.
13. Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pares AS, Verreschi TN. FRAXA premutation associated with premature ovarian failure. *Am J Med Genet* 1996;64:373-5.
14. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991;67:1047-58.

15. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT, et al. Absence of the expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. **Cell** 1991;66:817-22.
16. Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pavanello RCM, Otto PA, Mingroni-Netto RC. Premature ovarian failure (POF) in Brazilian fragile X carriers. **Genet Mol Biol** 1999;22:471-4.
17. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: A multicenter study. **Am J Med Genet** 1994;51:400-4.
18. Farmer AA, Loftus TM, Mills AA, Sato KY, Neill JD, Tron T, et al. Extreme evolutionary conservation of QM, a novel c-Jun associated transcription factor. **Hum Mol Genet** 1994;3:723-8.
19. Mills AA, Mills MJ, Gardiner DM, Bryant SV, Stanbridge EJ. Analysis of the pattern of QM expression during mouse development. **Differentiation** 1999;66:161-71.
20. Kenmoch IN, Kawaguchi T, Rozen S, Davis E, Goodman N, Hudson TJ, et al. A map of 75 human ribosomal proteins genes. **Genome Res** 1998;8:509-23.
21. Fisher EM, Beer-Romero P, Brown LG, Ridley A, McNeil JA, Lawrence JB, et al. Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes: Escape from X inactivation and possible implications for Turner syndrome. **Cell** 1990;63:1205-18.
22. Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S, et al. A Human Homologue of the *Drosophila melanogaster diaphanous* gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. **Am J Hum Genet** 1998;62:533-41.
23. Wasserman AS, Castrillon DH. *Diaphanous* is required for cytokinesis in *drosophila* and shares domains of similarity with products of the limb deformity gene. **Development** 1994;120:3367-77.
24. Wasserman AS. FH proteins as cytoskeletal organizers. **Trends Cell Biol** 1998;8:111-5.

**Endereço para correspondência:**

Ieda T.N. Verreschi  
Laboratório de Esteróides  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia,  
Universidade Federal de São Paulo/Escola  
Paulista de Medicina  
Rua Pedro de Toledo 781/13º andar  
04039-032 São Paulo, SP  
e.mail: verresk@attglobal.net