

نارسایی زودرس تخمدان همراه با سندرم ایکس شکننده: گزارش مورد و بررسی مقالات

جمیله مال‌بین^۱

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۵/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۸/۰۱

چکیده

نارسایی زودرس تخمدان نقصان عملکرد تخمدان قبل از چهل سالگی اطلاق می‌گردد. این نارسایی به شدت از عوامل ژنتیکی تأثیر می‌گیرد خصوصاً ناهنجاری‌های کروموزوم ایکس که نقش مهمی را در اختلالات تخمدان بازی می‌کند. بیماری "نارسایی اولیه تخمدان همراه با ایکس شکننده" از جمله بیماری‌هایی است که در ناقلین پیش موتاسیون در ژن ایکس شکننده دیده می‌شود. سندرم ایکس شکننده به واسطه افزایش تعداد تکرارهای سه تایی در قسمت بالادست ژن FMR1 بوجود می‌آید این افزایش تعداد تکرارهای باعث خاموشی ژن شده و در نتیجه در مردان کم توانی ذهنی و در زنان هتروزیگوت آمنوره ثانویه را سبب می‌گردد. در این مقاله خانمی مبتلا به نارسایی زودهنگام تخمدان همراه با سندرم ایکس شکننده گزارش می‌گردد که بعد از گذشت مدت ۵ سال از ایجاد نارسایی تخمدان مجدداً بارداری را تجربه کرده و فرزند دختر این خانم دارای ژنوتیپ مشابه مادر یعنی پیش جهش بوده و هم‌اکنون در سن دو سالگی تأخیر رشد را نشان می‌دهد. در این مقاله احتمال بارداری مجدد برای مبتلایان به نارسایی زودرس تخمدان تأیید می‌گردد و هر چند فرزندان پسر در نتیجه این بارداری سالم و یا مبتلا خواهند بود، فرزندان دختر می‌توانند کاملاً سالم (هموزیگوت) و یا ناقل (هتروزیگوت) باشند فرزندان دختر هتروزیگوت در بعضی موارد عوارض خفیفی همچون تأخیر رشد نشان می‌دهند مشاوره ژنتیک به این خانواده‌ها کمک خواهد کرد تا تصمیم صحیحی در خصوص داشتن فرزند اتخاذ نمایند و در بعضی موارد کمک می‌کند تا خانواده آمادگی لازم را برای عواقب احتمالی تصمیم اتخاذ شده داشته باشند.

کلمات کلیدی: نارسایی زودرس تخمدان، سندرم ایکس شکننده، یائسگی، گزارش موردی

مجله پرستاری و مامایی، دوره هفدهم، شماره نهم، پی‌درپی ۱۲۲، آذر ۱۳۹۸، ص ۶۹۵-۶۹۰

آدرس مکاتبه: ارومیه خیابان بهنق یک اداره کل بهزیستی استان، تلفن: ۰۹۱۴۴۴۱۸۷۱۰

Email: jamaalbin@yahoo.com

مقدمه

درصد امکان بارداری خودبخود بدون درمان‌های نازایی اتفاق می‌افتد. فراوانی این بیماری یک مورد در هر ۱۰۰ زن در دهه چهارم زندگی است (۱، ۳).

هر چند عوامل مختلفی همچون بیماری‌های اتوایمیون، افزایش وزن، التهاب و یا عفونت‌ها مانند اورپیون در ایجاد نارسایی زودرس تخمدان دخالت دارند همواره توارث به عنوان یکی از عوامل مهم در ایجاد این عارضه مطرح بوده است به عبارت دیگر در خانواده‌های دارای یک فرد مبتلا به POF احتمال بروز در سایر خانم‌های آن خانواده افزایش می‌یابد (۳) خصوصاً خانواده‌هایی که دارای یک عامل ژنتیکی همانند سندرم ایکس شکننده هستند احتمال بروز بیماری در سایر افراد زن خانواده افزایش می‌یابد (۱، ۴).

سندرم ایکس شکننده دومین علت کم توانی ذهنی بعد از سندرم داون و شایع‌ترین علت کم توانی ذهنی در بین مردان است

نارسایی زودرس تخمدان^۱ (POF) به توقف عادت ماهانه قبل از ۴۰ سالگی اطلاق می‌گردد و متفاوت از یائسگی زودرس است. یائسگی به معنی توقف عادت ماهانه و به طور طبیعی بین سن ۴۸ تا ۵۳ سالگی اتفاق می‌افتد (۱، ۲) هر چند در بیشتر منابع یائسگی زودرس را با POF تقریباً یکی دانسته‌اند اما یائسگی زودرس به معنی عدم امکان بارداری و توقف کامل عادت ماهانه است در حالی که POF می‌تواند در بعضی موارد و تحت شرایط خاص بارداری را تجربه کند (۳). عدم کارکرد تخمدان‌ها در سن یائسگی مسئله‌ای کاملاً عادی است اما بروز آن در سنین کمتر از ۴۰ به عنوان یک بیماری شناخته می‌شود و تاکنون درمان خاصی برای آن شناخته نشده است در ۵۰ درصد موارد بطور گذرا تخمدان‌ها فعالیت تولید هورمون و رشد فولیکولی را نشان داده و حتی در حدود ۱۰

^۱ دانشجوی دکتری، ژنتیک، مرکز مشاوره ژنتیک بهزیستی استان آذربایجان غربی

^۱ Premature Ovarian failure (POF)

مدیریت بیماری مانند حمایت و آمادگی برای عوارض بیماری استفاده نمود (۱۲). اخیراً از داروهایی مانند رسوراترول برای القای فعالیت تخمدان در مدل حیوانی استفاده می‌گردد اما هنوز به نتایجی که قابلیت استفاده در بالین را داشته باشد نرسیده است (۱۳). در این گزارش خانمی مبتلا به FXPOI گزارش می‌گردد که بدون استفاده از هیچ‌گونه درمان‌های نابرابری بارداری مجدد را تجربه نموده است و فرزند دختر هتروزایگوت همانند مادر به دنیا آورده است و دختر هتروزایگوت در حال حاضر تأخیر رشد را نشان می‌دهد.

مواد و روش کار و یافته‌ها

زوجی بدون نسبت خویشاوندی به دلیل داشتن فرزند پسر ۱۱ ساله با کم توانی ذهنی متوسط به مرکز مشاوره ژنتیک دولتی بهزیستی مراجعه نمودند در معاینات بالینی فرزند مبتلا دارای گوش‌های بزرگ، صورت کشیده، ابروهای پرپشت و آلت تناسلی بزرگتر از سن خود و در حال حاضر در مدارس استثنایی آموزش و پرورش در حال تحصیل بود. پدر و مادر هر دو سالم و از نظر توان ذهنی در حد نرمال جامعه قرار داشتند. مادر در زمان مراجعه یعنی سن ۳۸ سالگی مدت سه سال بود که نارسایی تخمدان مبتلا شده بود. با توجه به تشخیص سندرم ایکس شکننده در معاینات بالینی برای فرزند مبتلا آزمایشات لازم درخواست گردید و در نهایت آزمایشات تشخیص سندرم ایکس شکننده را تأیید نمودند و بر اساس نوع توارث ناقل بودن مادر از طریق آزمایشات تعیین ناقلی تأیید گردید. با توجه به نارسایی تخمدان مادر انتظار بارداری و در نتیجه تشخیص‌های قبل از تولد برای این خانواده مطرح نبود اما مادر در سن ۴۰ سالگی بدون استفاده از درمان‌های نازایی باردار و جهت تشخیص قبل از تولد مراجعه نمود. با توجه به سن بالا و هم چنین سابقه فرزند مبتلا غربالگری دوران بارداری ناکافی بوده و انجام CVS یا آمینوسنتز ضرورت داشت لذا به منظور بررسی احتمال مبتلا بودن جنین به سندرم ایکس شکننده و هم چنین احتمال ابتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی به روش CVS به آزمایشگاه ژنتیک معرفی گردید. بر اساس نتایج آزمایشات جنین دختر و ناقل سندرم ایکس شکننده بود اما ناهنجاری‌های کروموزومی در این جنین رد شد. مجدداً با خانواده مشاوره به عمل آمده احتمال بروز بعضی نشانگان سندرم ایکس شکننده در جنین در سالهای بعد از تولد و حتی بروز POF به خانواده اطلاع داده شد. تمایل به ادامه بارداری داشتند لذا اقدامات لازم برای ادامه بارداری سالم برای این

و توارث آن به صورت وابسته به جنس می‌باشد به این مفهوم که در افراد مذکر در صورت داشتن یک کروموزوم معیوب (به دلیل داشتن یک کروموزوم ایکس) و در زنان در صورت داشتن دو کروموزوم معیوب، بیماری مشاهده خواهد شد. زنان به دلیل داشتن دو کروموزوم ایکس در صورت داشتن یک کروموزوم درگیر بیماری را نشان نخواهند داد اما ناقلین بیماری محسوب می‌شوند (۵-۷).

ژن درگیر در سندرم ایکس شکننده به نام (FMR-1) یا "عقب افتادگی ذهنی X شکننده شماره یک" است عدم تولید پروتئین مربوط به این ژن (FMRP)^۳ باعث ایجاد سندرم ایکس شکننده می‌شود (۸). در ابتدای این ژن یعنی ناحیه ۵' منطقه‌ای با تکرارهای سه تایی (CGG) وجود دارد که در بروز این سندرم از اهمیت بسیاری برخوردار است به طور معمول و در افراد طبیعی بین ۵ تا ۴۰ تکرار از این توالی‌های سه تایی دیده می‌شود در افراد مبتلا به سندرم ایکس شکننده این تکرارها به بیش از ۲۰۰ تکرار و حتی در بعضی موارد تا ۱۰۰۰ تکرار می‌رسد (۵، ۹) افزایش غیرطبیعی این توالی‌های سه تایی باعث خاموش شدن ژن و عدم ساخته شدن پروتئین مربوط می‌گردد نکته قابل توجه وضعیت افرادی است که دارای ۵۵ تا ۲۰۰ تکرار در این ناحیه از ژن FMR-1 می‌باشد (۸) این افراد که به عنوان پیش جهش^۴ نامیده می‌شوند معمولاً از نظر ضریب هوشی در حد نرمال قرار دارند با این حال مشخصاً پروتئین کم‌تری نسبت به افراد نرمال در این افراد ساخته می‌شود که باعث ایجاد عوارض خفیفی می‌گردد. این افراد هم چنین مشکلات عاطفی همچون اضطراب و افسردگی (۱۰) را نشان می‌دهند بعضی از افراد دارای پیش جهش، اختلالات همراه ایکس شکننده همچون نارسایی تخمدان را نشان می‌دهند (۷، ۱۱).

نارسایی زودرس تخمدان همراه سندرم ایکس شکننده^۵ که به نام (FXPOI) شناخته می‌شود از جمله بیماری‌هایی است که اساس آن وجود نقص ژنتیکی در ژن مربوط به سندرم ایکس شکننده است (۱۱). از نظر کلینیکی این افراد عوارض ناشی از کاهش و نقص استروژن همچون گر گرفتگی، تعریق شبانه، خشکی واژن و البته مقاربت دردناک را نشان می‌دهند در این افراد هم چنین استئوپوروزیس نیز دیده می‌شود (۱، ۱۰، ۱۱). مشکلات تیروئیدی، افسردگی و اضطراب بیشتری نسبت به افرادی که دارای نارسایی تخمدان به دلایل دیگر و یا افراد نرمال دیده می‌شود. در این افراد افزایش سطح FSH در محدوده یائسگی به میزان دو برابر، کاهش استرادیول سرم کلید تشخیص است (۱۰). در حال حاضر داروی خاصی برای درمان بدست نیامده است و فقط می‌توان از شیوه‌های

⁴ Premutation

⁵ fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI)

² fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene

³ Fragile X mental retardation protein

مطالعات در سطح کلینیک و مدل‌های انسانی و حیوانی انجام گیرد. این مطالعات در نهایت می‌تواند منجر به یافتن راه درمان و یا کنترل بیماری در زمان‌های طلایی گردد (۱۲).

مبتلایان به FXPOI علاوه بر نارسایی تخمدان عوارض دیگری را نیز از خود نشان می‌دهند که می‌تواند ثانویه به نارسایی زود هنگام تخمدان باشد و یا به دلیل داشتن ژن *FMRI* جهش یافته باشد که در هر دو حالت این عوارض می‌تواند از بسیار اندک تا بسیار شدید بروز نماید دلیل اصلی این تنوع فعلاً مشخص نیست (۵).

نکته مهم دیگر امکان عدم باروری در افراد مبتلا به FXPOI می‌باشد هر چند به صورت کامل این مسئله مورد تأیید قرار نگرفته است اما این افراد احتمال بالاتر نسبت به زنان دیگر برای عدم بارداری خواهند داشت (۹). بارداری در این افراد نیز مشکلاتی را به همراه خواهد داشت به دلیل ناقل بودن نسبت به بیماری ایکس شکننده فرزندان پسر فقط در صورت دریافت کروموزوم غیر مبتلا از مادر ناقل، سالم خواهند بود اما فرزندان دختر این زنان کروموزوم ایکس سالم را از پدر خود دریافت خواهند نمود (مسلماً به دلیل تأثیر بالای این بیماری در سلامت فرد مذکر در صورت داشتن کروموزوم مبتلا امکان ازدواج و داشتن فرزند برای این افراد مطرح نمی‌باشد) و می‌توانند کروموزوم سالم را از مادر دریافت داشته و کاملاً سالم باشند و یا کروموزوم مبتلا را دریافت دارند که در این حال هتروزیگوت خواهند بود سیر بیماری و میزان ابتلای افراد هتروزیگوت ایکس شکننده کاملاً مشخص نیست این افراد در بعضی موارد میزان توان ذهنی نرمال و در بعضی موارد کم توانی ذهنی اندکی را نشان می‌دهند (۱۶) که تاکنون برای این مسئله توضیح مشخصی ذکر نشده است (۱۷). با توجه به اینکه در خانم‌ها به دلیل پدیده لایون^۶ یا جبران مقدار یکی از کروموزوم‌های ایکس تقریباً غیر فعال شده و فقط کمی بیش از ۱۵٪ از آن فعالیت دارد (۱۸) این پدیده می‌تواند یکی از عوامل این تنوع در بروز باشد. غیر فعال شدن کروموزوم ایکس در دوران اولیه جنینی صورت می‌گیرد و پیش بینی کروموزوم غیرفعال شده (کروموزوم پدر و یا کروموزوم مادری) در افراد هتروزیگوت امکان پذیر نمی‌باشد این امکان وجود دارد که کروموزوم سالم در بعضی از سلول‌های حیاتی افراد هتروزیگوت غیر فعال شده و کروموزوم مبتلا فعال باقی بماند و به دلیل تأثیرات کنترلی ژن *FMRI* روی تعدادی از ژن‌های مؤثر در تکامل و رشد ذهنی، عدم فعالیت آن در افراد هتروزیگوت خصوصاً در بافت‌های حیاتی مانند مغز باعث بروز بعضی از عوارض ذکر شده می‌گردد. (۸، ۱۹). تصمیم‌گیری در خصوص ادامه بارداری برای افرادی که جنین هتروزیگوت سندرم ایکس شکننده را حمل می‌کنند می‌تواند

خانواده به عمل آمد. زایمان در زمان مورد انتظار و به صورت سزارین انجام شده و نوزاد بدون عارضه خاص و بدون ایکتر مرخص شد. خانواده از داشتن فرزند سالم خوشحال بودند اما در سال اول زندگی نوزاد تأخیر رشد نشان می‌داد و دور سر نوزاد رشد خاصی را نشان نمی‌داد لذا با مراجعه به پزشک متخصص داخلی اعصاب معاینات لازم به عمل آمد و نشاننده تأخیر رشد و پائین آمدن صدک رشد از صدک ۹۵ به ۴۵ دیده می‌شد. در حال حاضر کودک دو ساله بوده و هم چنان تأخیر رشد را نشان می‌دهد اما عارضه خاص دیگری در این کودک مشخص نشده است احتمال بروز کم توانی ذهنی در این کودک مطرح می‌باشد. تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI) مغزی مشکل خاصی را نشان نمی‌دهد و فعلاً دلیل خاصی برای تأخیر رشد در این کودک تعیین نشده است.

بحث و نتیجه گیری

هر چند نارسایی زودرس تخمدان (POF) در بعضی موارد به عنوان یائسگی زودرس مطرح می‌باشد اما این دو عارضه با یکدیگر متفاوت می‌باشد در POF برخلاف یائسگی زودرس در بعضی موارد با و یا بدون کمک‌گیری از درمان‌های نازایی احتمال بارداری وجود دارد. عوامل مختلف محیطی در بروز POF مطرح می‌باشد (۳) اما عوامل ژنتیکی نیز در تشخیص و درمان این بیماری باید مورد توجه قرار گیرد (۱). دخالت عوامل مختلف ژنتیکی همچون ناهنجاری‌های میکرو و ماکروی کروموزومی در ایجاد نارسایی اولیه تخمدان و یا آمنوره اولیه کاملاً مشخص شده است و در افرادی که قاعدگی در دوران نوجوانی تأخیر داشته باشد الزاماً مورد بررسی قرار می‌گیرد. دخالت عوامل ژنتیک و کروموزومی در آمنوره ثانویه خصوصاً POF در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است و به صورت افزایش احتمال بروز درگیری عوامل ژنتیک از جمله سندرم ایکس شکننده در افرادی که در خانواده خود سابقه POF را داشته‌اند مطرح می‌باشد. اخیراً در بعضی از خانواده‌ها وجود بعضی از موتاسیون‌های نقطه‌ای در ژن *COMT* که نقش بسیار مهمی را در متابولیسم استروژن بر عهده دارد شناسایی شده است (۱۴). سندرم ایکس شکننده نیز از جمله بیماری‌های شایع می‌باشد که در افراد هتروزیگوت می‌تواند موجب ایجاد نارسایی زودرس تخمدان را گردد دخالت ژن مربوط به این بیماری یا ژن *FMRI* در نارسایی زود هنگام تخمدان در سالهای اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). این مسئله نشان می‌دهد که تلاش بیشتر برای شناسایی مکانیسم درگیر در بروز بیماری خصوصاً در مبتلایان به نارسایی زودرس تخمدان همراه ایکس شکننده FXPOI لازم است بنابراین لازم است

⁶ Lyonization

تشکر و قدردانی

نویسندگان این گزارش از خانواده‌ای که در این گزارش شرکت داشته‌اند نهایت تقدیر و تشکر را دارند. در تهیه این گزارش تعهد نامه هلسینکی (۲۰۰۰) مبنای کار قرار گرفته و کاملاً بر اساس اخلاق پزشکی رفتار شده است و برای گزارش مورد از خانواده محترم موافقت نامه کتبی دریافت شده است.

References:

- Fortuno C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. *J Assist Reprod Genet* 2014;31(12):1573-85.
- Esmaili H, Alimi R, Javanrouh N, Azizi H, Vahid Roudsari F. Age at Menopause and Associated Factors in Middle-Aged Women in Mashhad City, 2010-2011. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2013;15(36):1-7.
- Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:9.
- Fallahian masoumeh TS, Tavana A. premature ovarian failure. *NAIGO* 1392;8(3):60-4.
- Mailick MR, Hong J, Greenberg J, Smith L, Sherman S. Curvilinear association of CGG repeats and age at menopause in women with FMR1 premutation expansions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014;165B(8):705-11.
- Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest* 2012;122(12):4314-22.
- Venturella Roberta DVV, Carlea Annunziata, D'Alessandro Pietro, Saccone Gabriele, Improda Francesco Paolo, Arduino Bruno, Lico Daniela, Rania Erika, De Marco Carmela, Viglietto Giuseppe, Zullo Fulvio The Genetics of Non-Syndromic Primary Ovarian Insufficiency: A systematic Review. *Int J Fert Steril* 2019;13(3):161-8.
- Tabet R, Moutin E, Becker JA, Heintz D, Fouillen L, Flatter E, et al. Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) controls diacylglycerol kinase activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(26):E3619-28.
- Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: a review. *Front Genet* 2014;5:195.
- Hall D, Todorova-Koteva K, Pandya S, Bernard B, Ouyang B, Walsh M, et al. Neurological and endocrine phenotypes of fragile X carrier women. *Clin Genetics* 2016;89(1):60-7.
- Sherman SL, Curnow EC, Easley CA, Jin P, Hukema RK, Tejada MI, et al. Use of model systems to understand the etiology of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *J Neurodev Disord* 2014;6(1):26.
- Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet* 2015;23(4):417-25.
- Jiang Y, Zhang Z, Cha L, Li L, Zhu D, Fang Z, et al. Resveratrol Plays a Protective Role against Premature Ovarian Failure and Prompts Female Germline Stem Cell Survival. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3605.
- Cordts EB, Santos MC, Peluso C, Kayaki EA, Bianco B, Barbosa CP, et al. COMT polymorphism influences decrease of ovarian follicles and emerges as a predictive factor for premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res* 2014;7:47.

چالش‌هایی را برای خانواده ایجاد نماید که نیاز به مشاوره دقیق ژنتیکی خواهند داشت و در صورت تصمیم برای ادامه بارداری مشاوره کمک خواهد کرد تا خانواده با عوارض ایجاد شده به دلیل سندرم ایکس شکننده آگاه‌تر شده و آمادگی لازم را داشته باشند به هر حال مشاوره ژنتیک یکی از مهم‌ترین خدماتی است که اکنون در اختیار این خانواده‌ها قرار دارد تا بتوانند با آگاهی بیشتر تصمیم‌گیری نموده و آگاهانه با تصمیم گرفته شده وفق نمایند(۹).

Protein (FMRP) controls diacylglycerol kinase activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(26):E3619-28.

9. Pastore LM, Johnson J. The FMR1 gene, infertility, and reproductive decision-making: a review. *Front Genet* 2014;5:195.

10. Hall D, Todorova-Koteva K, Pandya S, Bernard B, Ouyang B, Walsh M, et al. Neurological and endocrine phenotypes of fragile X carrier women. *Clin Genetics* 2016;89(1):60-7.

11. Sherman SL, Curnow EC, Easley CA, Jin P, Hukema RK, Tejada MI, et al. Use of model systems to understand the etiology of fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). *J Neurodev Disord* 2014;6(1):26.

12. 1. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet* 2015;23(4):417-25.

13. Jiang Y, Zhang Z, Cha L, Li L, Zhu D, Fang Z, et al. Resveratrol Plays a Protective Role against Premature Ovarian Failure and Prompts Female Germline Stem Cell Survival. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3605.

14. Cordts EB, Santos MC, Peluso C, Kayaki EA, Bianco B, Barbosa CP, et al. COMT polymorphism influences decrease of ovarian follicles and emerges as a predictive factor for premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res* 2014;7:47.

15. Peprah E. Understanding decreased fertility in women carriers of the FMR1 premutation: a possible mechanism for Fragile X-Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI). *Reprod Health* 2014;11:67.
16. Wheeler AC, Raspa M, Green A, Bishop E, Bann C, Edwards A, et al. Health and reproductive experiences of women with an FMR1 premutation with and without fragile X premature ovarian insufficiency. *Front Genet* 2014;5:300.
17. Wheeler AC, Bailey DB, Jr., Berry-Kravis E, Greenberg J, Losh M, Mailick M, et al. Associated features in females with an FMR1 premutation. *J Neurodev Disord* 2014;6(1):30.
18. Balaton BP, Brown CJ. Escape Artists of the X Chromosome. *Trends Genet* 2016;32(6):348-59.
19. Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A, Atchison ML, Anguera MC. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(14):E2029-38.

EARLY OVARIAN FAILURE WITH FRAGILE X SYNDROME: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Jamileh Malbin¹

Received: 12 Aug, 2019; Accepted: 23 Oct, 2019

Abstract

Primary ovarian insufficiency or premature ovarian failure (POF) refers to a spectrum of impaired ovarian function that includes cessation of menses prior to the age of 40 years. POF has a strong genetic component with X-chromosome abnormalities and play a primary role mainly in the cases with ovarian dysgenesis. Fragile X-associated primary ovarian insufficiency is one of the fragile X-associated disorders that can affect some premenopausal carriers. Fragile X syndrome is due to CGG expansion (>55 repeats) at the 5'UTR of *FMR1* gene. The CGG repeat expansion is associated with gene silencing and leads to mental retardation in males and POF with secondary amenorrhea in female carriers. In this paper, we report a middle-age woman with POF and premutation in her *FMR1* gene who experienced pregnancy after 5-year ovarian failure and her infant has the same genotype in the *FMR1* gene with developmental delay. Experiences of POF in the family with fragile X syndrome or premutation do not mean that the family could not have a healthy child, however in some cases, heterozygous daughter offspring exhibit mild side effects such as developmental delay. Genetic counseling could help the family make the right decision and in some cases could help prepare for consequences of their decision. **Keywords:** premature ovarian failure (POF), Fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI), menopause, case report

Address: Welfare Organization of West Azerbaijan, Behnag St., Urmia, Iran.

Tel: (+98) 9144418710

Email: jamaalbin@yahoo.com

¹ Genetic counseling of welfare organization, Urmia, Iran