

H. Valdes-Socin<sup>\*a</sup> (Dr), J. Desir<sup>b</sup> (Pr), C. Libioulle<sup>c</sup> (Dr), A. Pintiaux<sup>d</sup> (Pr), A. Delbaere<sup>b</sup> (Pr), A. Beckers<sup>a</sup> (Pr)

<sup>a</sup> CHU de Liège, Liège, BELGIQUE ; <sup>b</sup> CHU Erasme, ULB, Bruxelles, BELGIQUE ; <sup>c</sup> CHU Erasme, ULB, Liège, BELGIQUE ; <sup>d</sup> CHU Liège, Liège, BELGIQUE

\* hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be

**Introduction :** L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une condition hétérogène, survenant chez les femmes avant 40 ans. L'IOP, via l'insuffisance oestrogénique, augmente le risque de mortalité cardiovasculaire, ostéoporose et dysfonction cognitive chez ces patientes. L'association d'IOP et de symphalangie est suggestive d'une cause génétique.

**Cas Clinique :** Une patiente de 53 ans, sans enfants, se présente pour suivie d'une thyroïdite de Hashimoto. A 32 ans, elle présente une ménopause précoce. Dans ses antécédents, il n'y a pas de consanguinité. On note, une symphalangie de la main droite opérée à l'adolescence, une thrombophilie (facteur V de Leiden) relevée suite à une phlébite, une ostéopénie, l'exérèse d'un polype de colon et d'un mélanome Clark III, sans métastases. L'examen physique ne retrouve pas de blépharophimosis, mais bien une cicatrice datant de l'intervention, entre les 1er et 2ème doigts de la main droite. Il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne auto-immune.

Le caryotype (XX), et l'analyse du gène FMR1 ne sont pas contributifs. L'association d'IOP et de symphalangie proximal a été liée à l'happlo-insuffisance du gène NOG, antagoniste des protéines morphogénétiques (BMPs). L'étude de NOG n'a pas montré de mutation. Une analyse CGH est en cours. Si celle-ci est non contributive, elle sera suivie de l'étude d'une panel de gènes impliqués dans l'IOP: AMH, AMHR, BMP15, FSHB, FSHR, FMR1, FMR2, LHX8, NR5A1, NOBOX, GDF9.



La Symphalangie proximale (SYM1) est une maladie autosomique dominante qui se caractérise par une ankylose des articulations interphalangiennes proximales, ainsi que de la fusion des os du carpe et du tarse. L'illustration ci-joint correspond à un cas décrit par Kosaki et al. Fertility and Sterility 2004.

Table 2. List of genetic defects associated with POI and their estimated frequencies

	Estimated frequency in POI
<b>X chromosome defects</b>	
Turner's syndrome and related defects	4-5%
Triple X syndrome	1-4%
Fragile X syndrome (FMR1 premutation)	3-15%
DIAPH2 disruption (translocation)	Unknown
BMP15 variants	1.5-12%
FSHR/MS1 variants	1.5%
<b>Autosomal defects</b>	
<b>Complex diseases</b>	
Galactosemia (GALT)	Rare
BLES (FOXL2)	
APECE2 (AIRE)	
<b>Mitochondrial diseases (POLG)</b>	
Demirhan syndrome (BMPRI1B)	
PH-1a (GNAS)	
Ovarioleucocystrophy (EIF2B)	
Ataxia telangiectasia (ATM)	
Perrault syndrome (HSD17B4, HARS2, CLPP, LARS2, C10ORF2)	
<b>Premature aging syndromes:</b>	
Bloom syndrome (BLM)	
Werner syndrome (WRN)	
GAPO disease (ANTXR1)	
<b>Isolated disease</b>	
FSH/LH resistance (FSHR and LHCR)	0-1%
INHA variants	0-11%
GDF9 variants	1-4%
FOXL2 variants	Rare
FOXC3 variants	2.2%
NOBOX variants	0-6%
FGFA variants	1-2% <sup>b</sup>
NR5A1 variants	1.6%
LHX8 variants	Rare
DNA replication/meiosis and DNA repair genes variants (DMC1, MSH4, MSH5, SPO11, STAG3, SMC1B), REC8, FOP1B, FPM1, MCM8, MCM9, SYCE1, PSMC3IP, NUP107, FANCA, FANCC, FANCG)	Unknown

D'après Rosetti et al. Clin Genet 2017

**Discussion :** Nous décrivons une femme avec un phénotype particulier d'IOP et symphalangie. Des études génétiques plus approfondies seront menées. Nous discutons la prise en charge hormonale des patientes avec cette thrombophilie, qui reste problématique.

#### Références

Kosaki K et al. Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation. *ertil Steril.* 2004 Apr;81(4):1137-  
Rossetti R et al. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2017 Feb;91(2):183-198. doi: 10.1111/cge.12921. Epub 2016 Dec