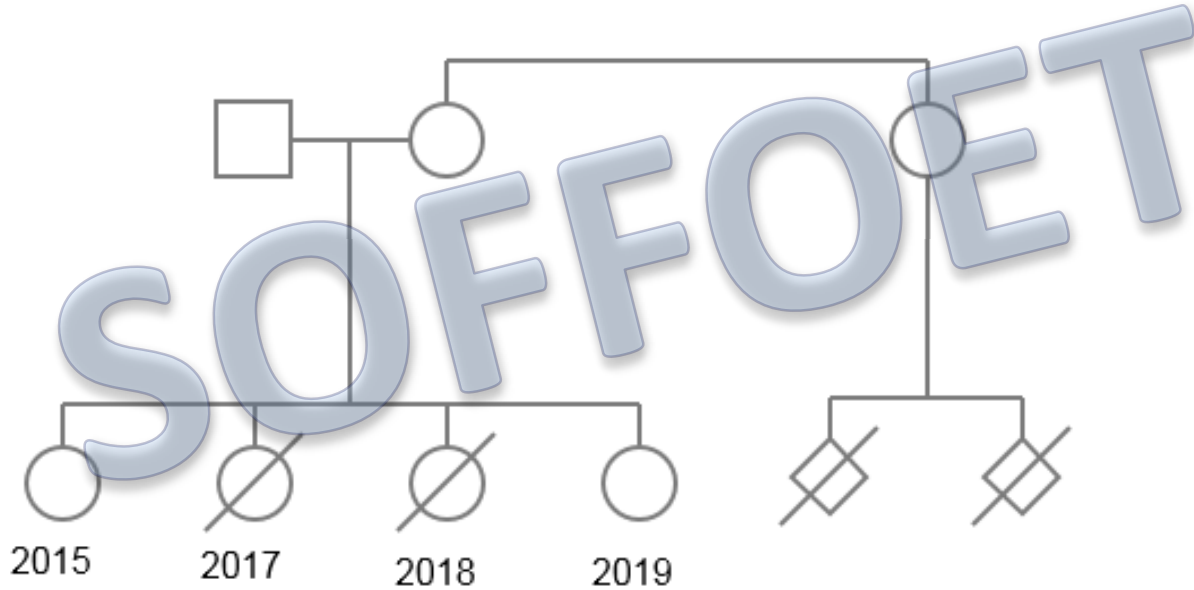


Récidive d'anasarque avec MFIU à  
14SA ...  
un diagnostic inattendu

SOFFOET

Matthieu DAP



Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Histoire du cas n°1

- **MFIU à 17 SA + 2 J en 2017** dans un contexte d'anasarque
- **Échographie :**
  - Echo à 12 SA + 5 J : LCC 58,9, **CN : 5 mm**. Pas d'autre anomalie visualisée.
  - Echo à 16 SA + 4 J : MFIU avec anasarque fœtal
- **Cytogénétique :** Examen direct : 46 XX, ACPA normale.

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Examen foetal (Dr Salhi)

- Fœtus de sexe féminin, macération majeure
- Biométrie: 14SA



Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires



- excès de peau au niveau cervical
- oreilles basses implantées
- rétrognatisme

Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires



- **Biométrie, maturation osseuse correspondent au terme de 14 SA.**
- **Absence d'anomalie**

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Conclusion du cas n°1

- Fœtus présentant des stigmates d'anasarque, dont le terme correspond à 14 SA
- Lyse cellulaire avancée des viscères.
- Placenta: absence de lésion inflammatoire et de lésion vasculaire

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Histoire du cas n°2 (Dr Salhi / Dr Loeuillet)

- Hyperclarté nucale: **4.9 mm**
- Caryotype sur villosités choriales normal, féminin, ACPA normale.
- MFIU constatée à 16 SA.



Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Examen foetal



**Fœtus de sexe féminin, macéré (+++),  
Biométrie: 14-15 SA**

Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires



**nuque œdémateuse**

Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires



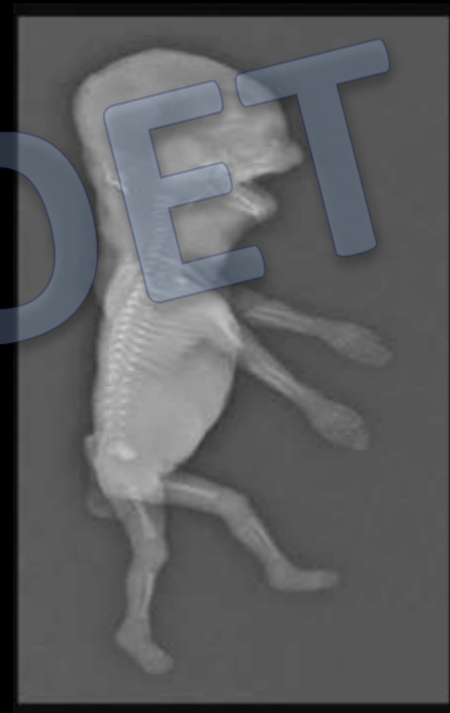
Extrémités sans particularité

Renseignements  
cliniques

Cas n°01  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires



Croissance et maturation: 14SA

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Conclusion du cas n° 2

- Examen microscopique limité:
  - lésions hypoxie-ischémiques,
- Placenta normotrophique, dépourvu de cellules de surcharge et de lésion inflammatoire.

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Au total

- Récidive de MFIU à 14 SA
- 2 cas d'anasarque foeto-placentaire sans autres anomalies associés

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Explorations complémentaires

- Panel anasarque négatif
- Exome en trio (1<sup>er</sup> cas): négatif
- Exome en quatuor...

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

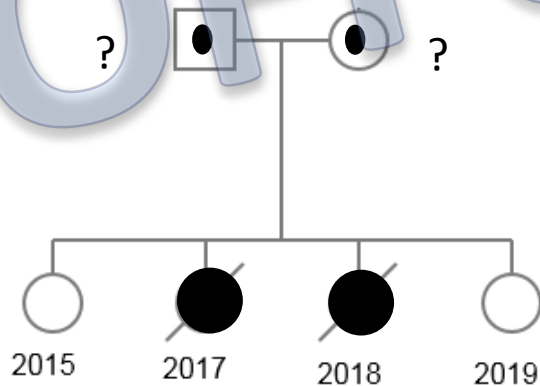
Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Résultat exome

Variante classe 4 dans le gène *RPS19* commune aux deux fœtus / absente chez les parents

→ Probable mosaïque germinale chez un des deux parents



Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA



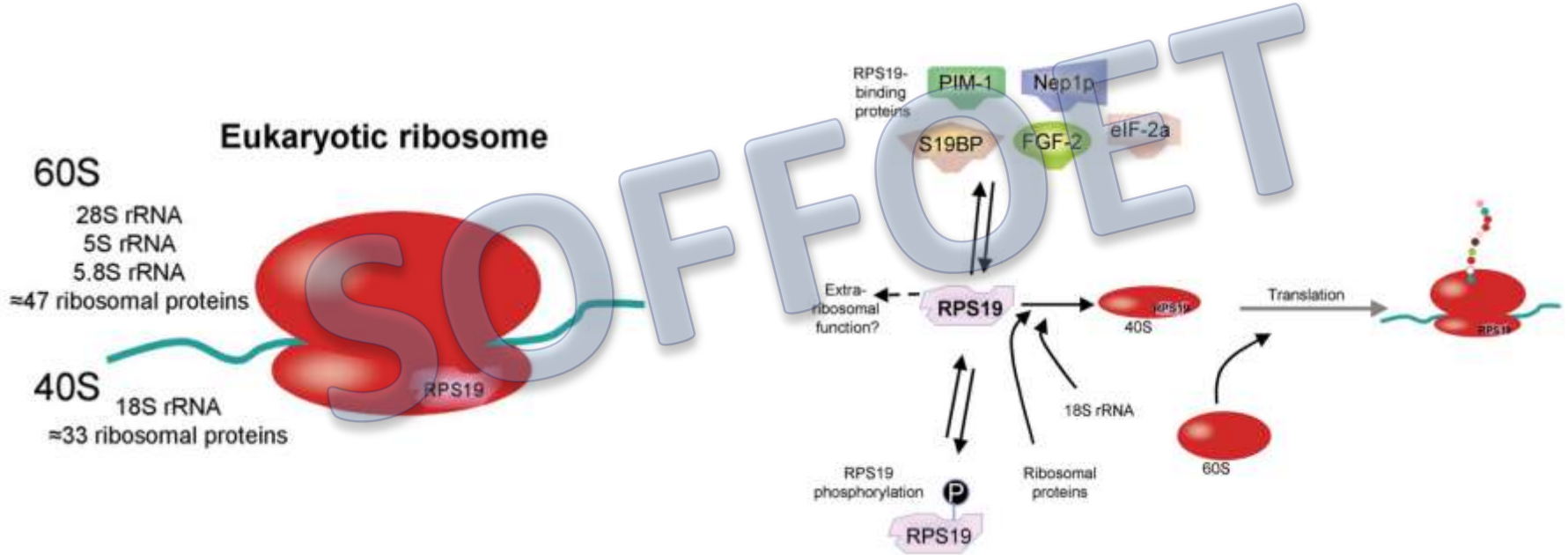
Renseignements cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et explorations complémentaires

## RPS19?



Johan Flygare, and Stefan Karlsson *Blood* 2007;109:3152-3154

Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

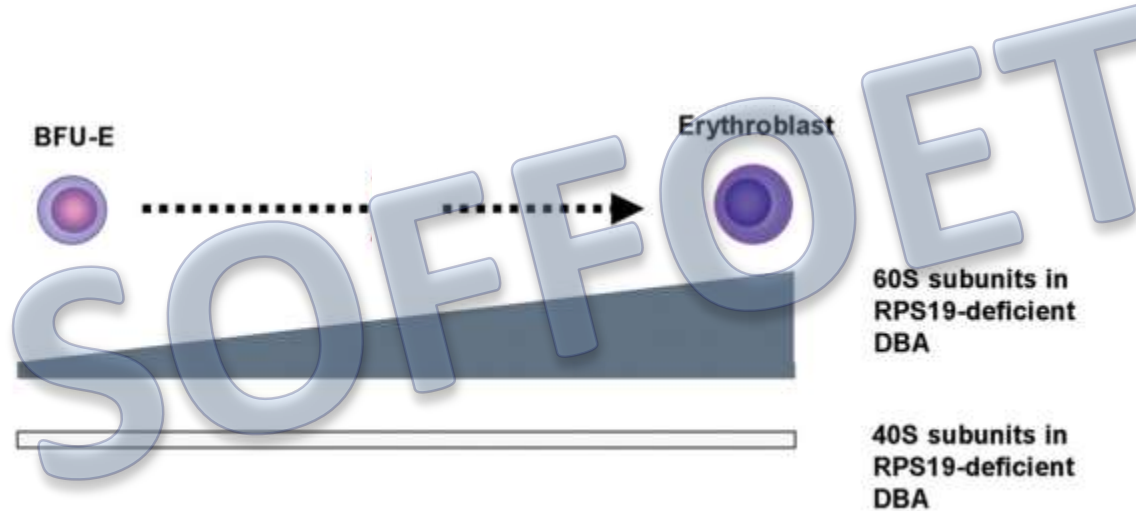
Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## RPS19?



Johan Flygare, and Stefan Karlsson *Blood* 2007;109:3152-3154

Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

## Anémie de Blackfan - Diamond

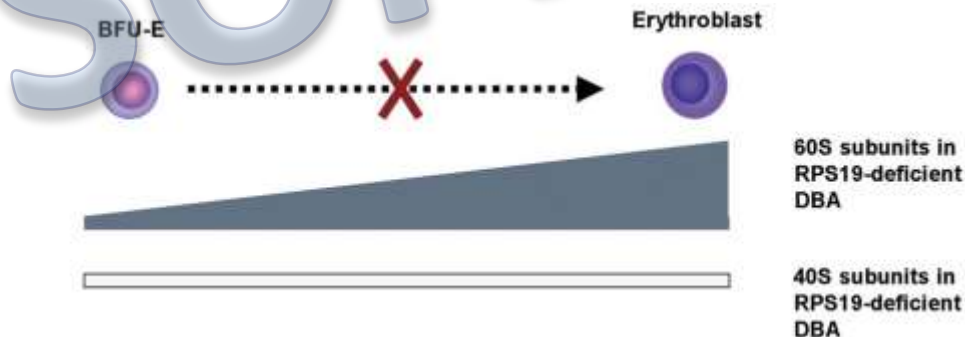
- Anémie arégénérative (erythroblastopénie congénitale)
- 7 cas/ 1 million de naissances vivantes
- 55% des cas sporadiques, 45% familial
- Les mutations les plus fréquentes
  - **RPS19** (25 %)
  - **RPL5** (9%)
  - **RPL11** (6,5 %)

## Histoire naturelle du Blakfan Diamond (L. Da Costa 2005)

- Révélation le plus souvent avant l'âge de 2 ans (95% des cas), médiane à l'âge de 3 mois.
- Anémie présente dès la naissance dans moins de 15% des cas.
- Rares cas d'anémie foetale (passage d'une érythropoïèse efficace à une érythropoïèse inefficace?)
- Évolution imprévisible: complications liées aux traitements (corticoïdes, transfusion), traitement par cellules souches possible.

## Physiopathologie du Blakfan Diamond (L. Da Costa 2005)

- Blocage de la maturation des précurseurs érythroïdes entre le stade BFU (bust forming unit) et CFU (colony forming unit)
- Entraîne une érythroblastopénie



# Blakfan-Diamond en anténatal

- 50% des cas: association à des malformations:

## GROWTH

### Height

- Short stature

### Other

- Intrauterine growth retardation, mild
- Failure to thrive

## HEAD & NECK

### Head

- Microcephaly
- Delayed closure of fontanel

### Face

- Micrognathia
- Retrognathia

### Eyes

- Downslanting palpebral fissures
- Hypertelorism
- Strabismus

### Nose

- Flat nose

### Mouth

- Cleft lip
- Cleft palate
- High-arched palate

### Neck

- Webbed neck
- Short neck

## CARDIOVASCULAR

### Heart

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect

### Vascular

- Coarctation of the aorta
- Absent radial pulse

## CHEST

### External Features

- Narrow shoulders

### Ribs Sternum Clavicles & Scapulae

- 11 pairs of ribs
- Clavicle agenesis

## SKELETAL

### Skull

- Parietal foramina

### Spine

- Bifid thoracic vertebrae
- Hypoplastic sacral vertebrae
- Hypoplastic coccygeal vertebrae

### Pelvis

- Hypoplastic ilia

### Limbs

- Mild radial hypoplasia

### Hands

- Triphalangeal thumbs
- Bifid thumbs
- Hypoplastic thumbs
- Absent thumbs

## SKIN, NAILS, & HAIR

### Skin

- Pallor

## NEUROLOGIC

### Central Nervous System

- Mental retardation (in some patients)

## HEMATOLOGY

- Anemia, congenital hypoplastic, moderate-severe (normochromic, macrocytic)
- Reticulocytopenia
- Neutropenia, mild
- Thrombocytosis
- Thrombocytopenia
- Elevated fetal hemoglobin (HbF)
- Presence of i erythrocyte antigen
- Increased myeloid to erythroid ratio (M:E ratio) 10:1-200:1

## NEOPLASIA

- Osteogenic sarcoma
- Myelodysplastic syndrome
- Colon cancer

## PRENATAL MANIFESTATIONS

### Delivery

- Premature birth

Renseignements cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n° 2  
2018

Synthèse et explorations complémentaires

# Blakfan-Diamond en anténatal

**Table 1 Clinical Findings in Reported Cases of Hydrops Fetalis Associated with Fetal DBA**

Reference	Occurrence	Maternal Treatment	Prenatal Findings	Prenatal Treatment	Postnatal Findings	Outcome
Van Hook et al, 1995 <sup>11</sup>	Sporadic	Antenatal steroids	In utero HCT 15%, ascites and hydrops, oligohydramnios	Transfusion X3—improvement of hydrops	33 weeks/2972 g; HCT at birth 39%; respiratory distress, renal failure, progressive multisystem organ failure; diagnosis: erythroid hypoplasia of bone marrow on autopsy at 3 weeks	Died DOL #21 due to multisystem organ failure secondary to anemia and hydrops fetalis
McLennan et al, 1996 <sup>1</sup>	Familial	Maternal steroids for DBA	Pericardial effusion, ascites, growth restriction, oligohydramnios	Transfusion	34 weeks/1420 g; Hgb at birth 14.2 g/dL; proximal displacement of MTP joint, hypertrophic cardiomyopathy, mild heart failure; diagnosis: erythroid hypoplasia on bone marrow biopsy at 3 months	Steroids, transfusion dependent
Rogers et al, 1997 <sup>9</sup>	Familial	None	None	None	36 weeks/3125 g; Hgb at birth 10.5 g/dL; pale, cyanotic, edematous; diagnosis: erythroid aplasia on bone marrow examination, timing not reported	Failed steroids, transfusion dependent
	Familial	Maternal steroids for DBA	Fetal distress at 38 weeks, ascites	None	38 weeks/3000 g; HCT at birth 10%; ascites; diagnosis: erythroid hypoplasia of bone marrow on autopsy at 2 days	Died DOL #2 due to anemia and hydrops fetalis
Scimeca et al, 1998 <sup>10</sup>	Sporadic	None	None	None	Full-term 4100 g; HCT at birth 13%; ascites, anasarca, hypotension, hypoxemia, acidosis; diagnosis: erythroid hypoplasia on bone marrow biopsy X3, timing not reported	Failed steroids, transfusion dependent
Present case	Sporadic	None	Ascites and pericardial effusion, abnormal peak flow velocities in cerebral vessels	Attempted transfusion	26 weeks/985 g; cord blood HCT 7%; ascites, bilateral arm contractures; diagnosis: erythroid hypoplasia on bone marrow biopsy and elevated IgG levels at 3 months	Steroid responsive

MTP, metatarsophalangeal; DOL, day of life.

Récidive d'anasarque avec MFII à 14 SA

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Blakfan-Diamond en anténatal

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20: 197-199

**Blackfan–Diamond anemia and dyserythropoietic anemia presenting with increased nuchal translucency at 12 weeks of gestation**

A. P. SOUKA\*, S. BOWER\*, L. GEERTS\*, I. HUGGON\* and K. H. NICOLAIDES\*

\*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

2 cas d' ABF avec nuque >4mm  
au 1<sup>er</sup> trimestre



Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Blakfan-Diamond en anténatal

[Am J Hematol. 2013 Feb;88\(2\):160. doi: 10.1002/ajh.23366.](#)

**First de novo mutation in RPS19 gene as the cause of hydrops fetalis in Diamond-Blackfan anemia.**

[Da Costa L, Chanoz-Poulard G, Simansour M, French M, Bouvier R, Prieur F, Cougue N, Delezoide AL, Leblanc T, Mohandas N, Touraine R.](#)

- MFIU à 34 SA dans un contexte d'anémie foetale/anasarque sans étiologie

Renseignements  
cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n°2  
2018

Synthèse et  
explorations  
complémentaires

## Conclusion

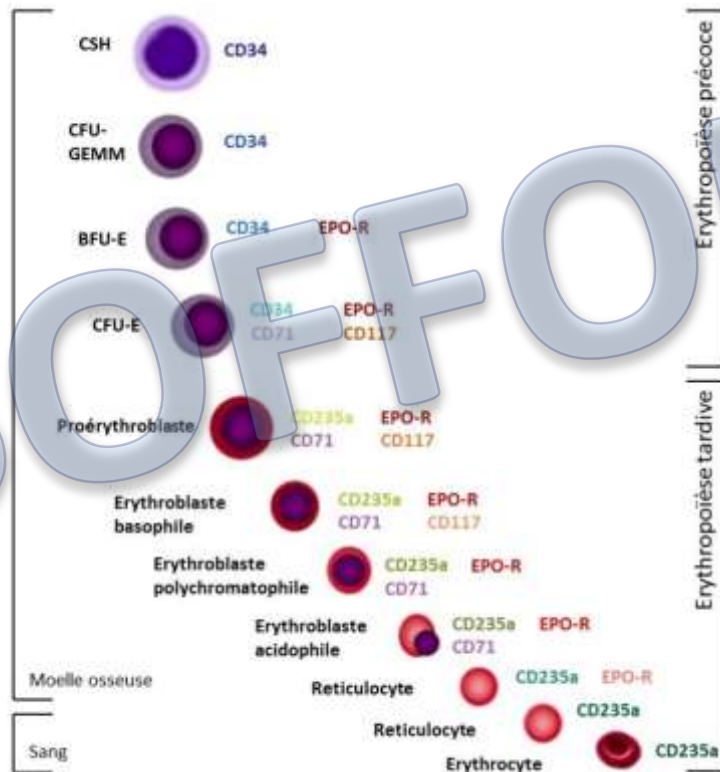
- Récidive de MFIU précoce dans un contexte d'anasarque (anémie fœtale?)
- Mutation du gène *RPS19* impliqué dans l'anémie de Blakfan Diamond
- Absence dans la littérature de cas de MFIU précoce
- Lames en cours de relecture avec immuno-histochimie

Renseignements cliniques

Cas n° 1  
2017

Cas n° 2  
2018

Synthèse et explorations complémentaires



Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA

# Remerciements

imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



U1163

Lucile Boutaud  
Caroline Alby  
Sophie Thomas

Plateformes  
Génomique et  
bio-  
informatique  
Christine Bole-  
Feysot  
Patrick Nietschke

Cytogénétique

Valérie Malan  
Serge Romana

Embryofœtopathologie



Bettina Bessières  
Maryse Bonnière  
Ferechté Encha-Razavi  
Laurence Loeuillet  
Giulia Petrilli  
Nathalie Roux  
Houria Salhi  
Emmanuel Spaggiari

Leila Hakkakian,  
Eglantine Magnin  
Elodie Lunel  
Amel Sekour  
Flavie Frère

Jelena Martinovic,  
Julia Tantau  
Charlotte Mechler,

Amale Achaiaa  
Nadia Elkhartoufi

Tania Attié-Bitach

CPDPN  
Maternités

Necker et Port Royal

ANR

CILAXCAL N°ANR-13-BSV1-0027.

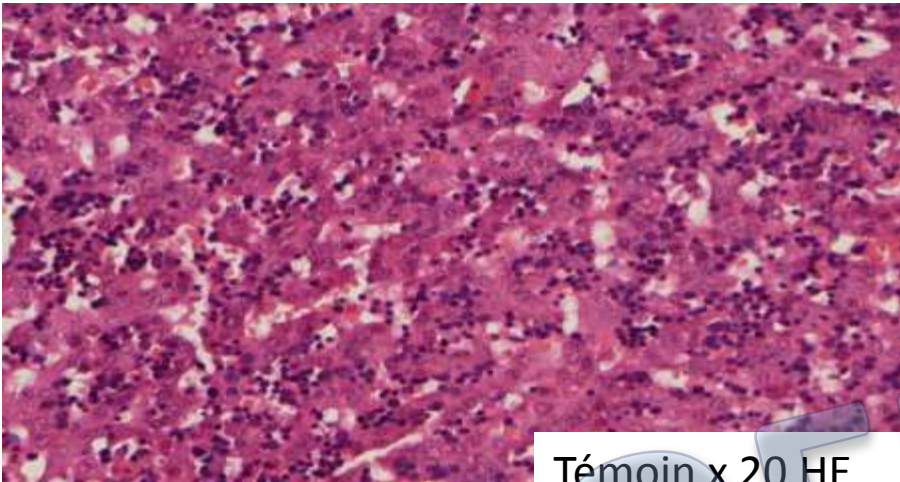
AOR

2012

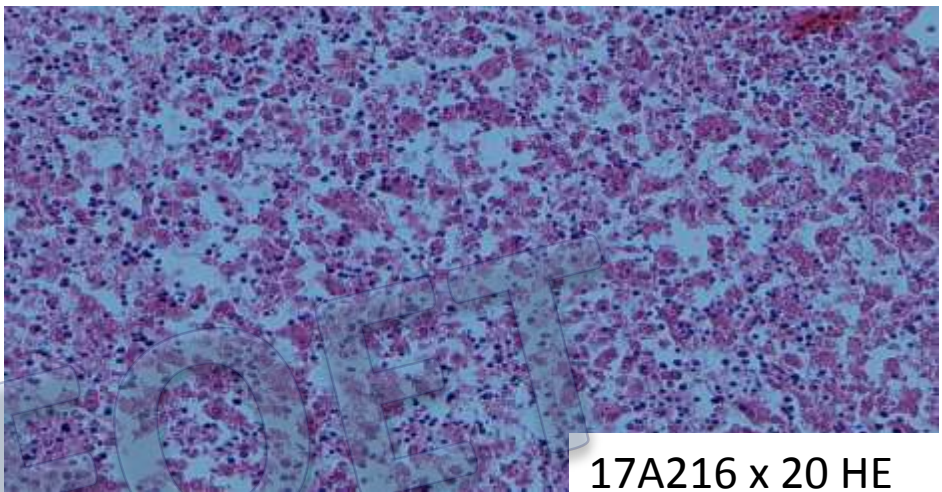
agence biomédecine



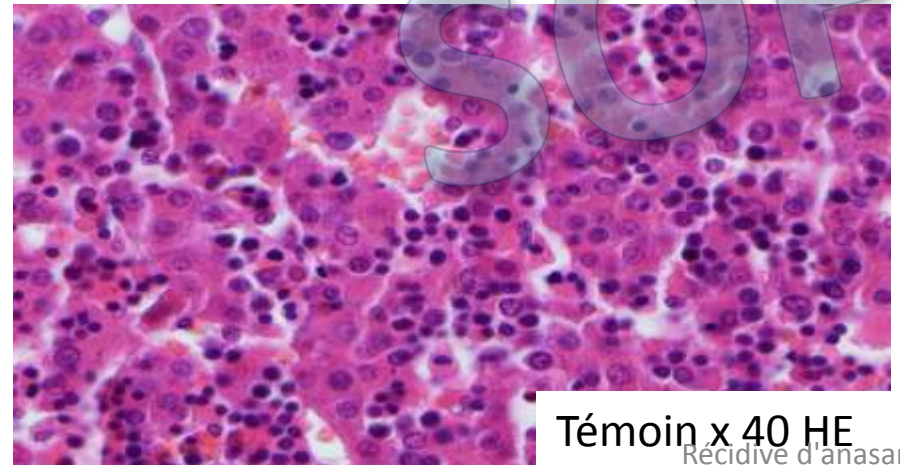
Récidive d'anasarque avec MFIU à 14 SA



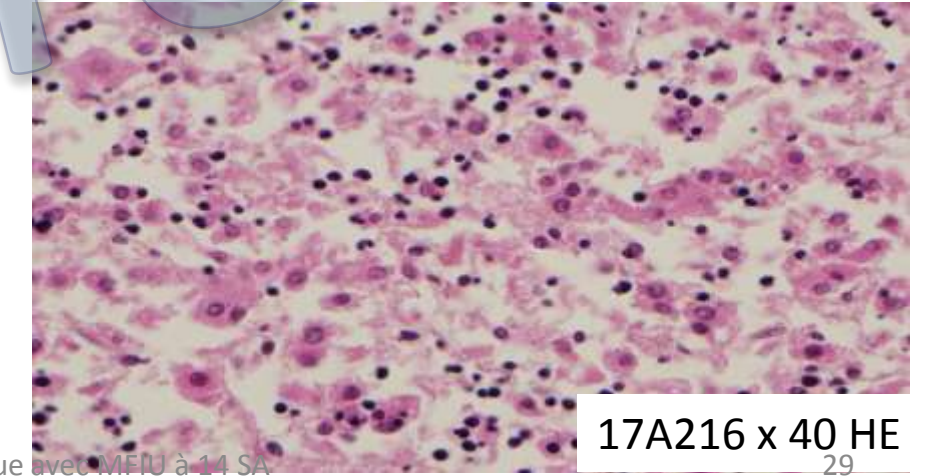
Témoin x 20 HE



17A216 x 20 HE

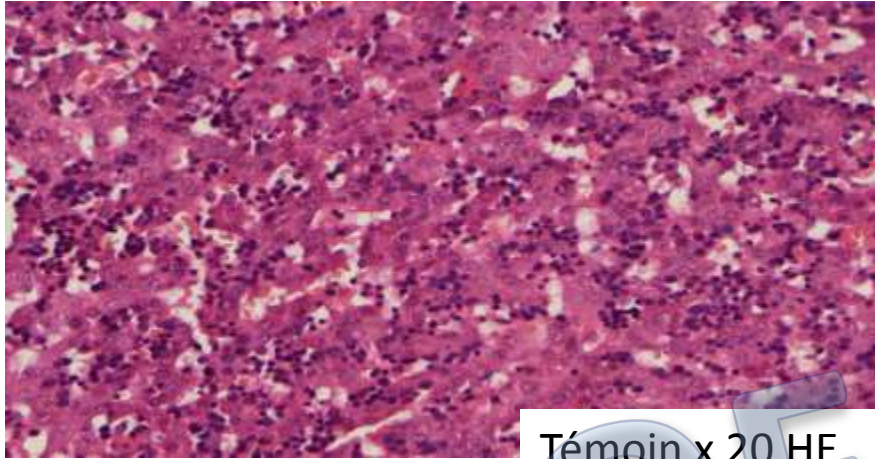


Témoin x 40 HE

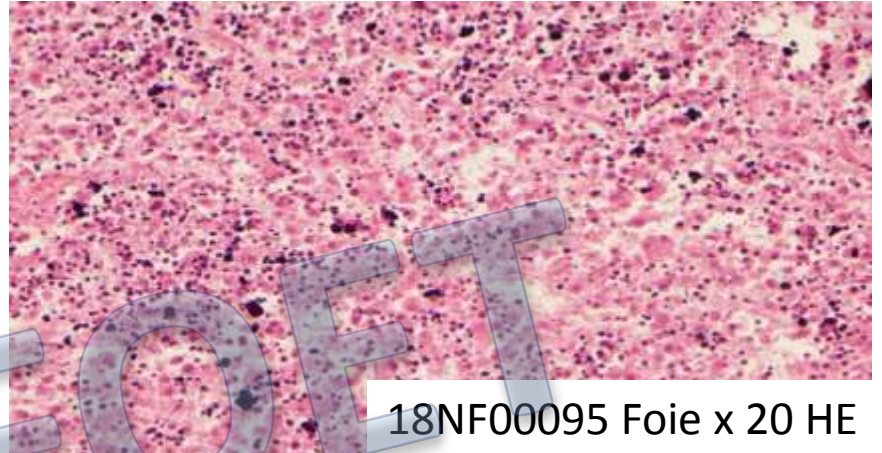


17A216 x 40 HE

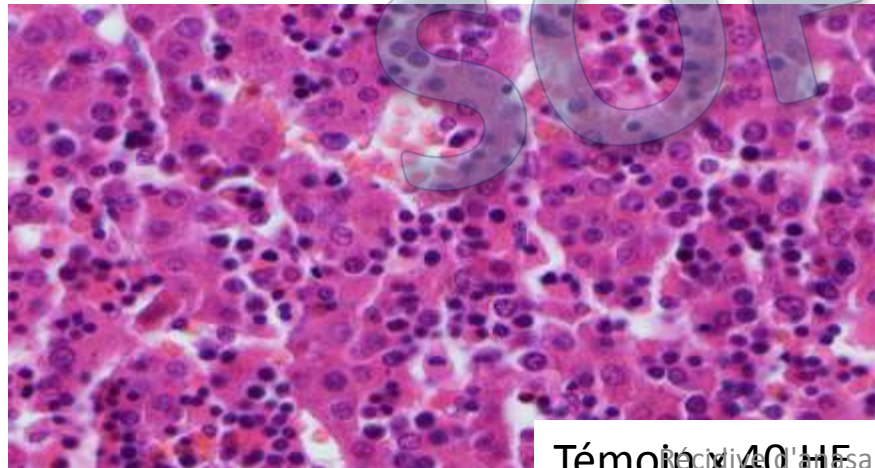
Récidive d'anasarque avec MFU à 14 SA



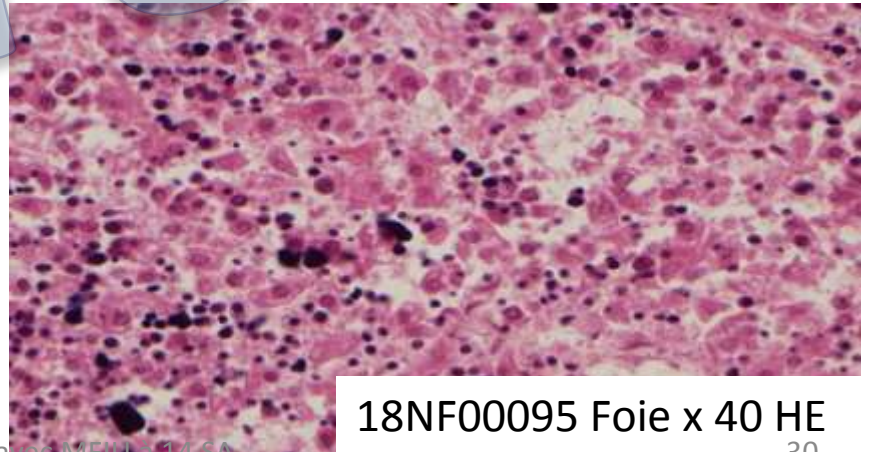
Témoin x 20 HE



18NF00095 Foie x 20 HE



Témoin x 40 HE



18NF00095 Foie x 40 HE

# RPS19 Mutations in Patients With Diamond-Blackfan Anemia

**Maria Francesca Campagnoli,<sup>1</sup> Ugo Ramenghi,<sup>1</sup> Marta Armiraglio,<sup>2</sup> Paola Quarello,<sup>1</sup> Emanuela Garelli,<sup>1</sup> Adriana Carando,<sup>1</sup> Federica Avondo,<sup>2</sup> Elisa Pavesi,<sup>2</sup> Sébastien Fribourg,<sup>3,4</sup> Pierre-Emmanuel Gleizes,<sup>5</sup> Fabrizio Loreni,<sup>6</sup> and Irma Dianzani<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pediatric Sciences, Università di Torino, Torino, Italy; <sup>2</sup>Interdisciplinary Research of Autoimmune Diseases (IRCAD) and Department of Medical Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy; <sup>3</sup>INSERM U869, Institut Européen de Chimie et Biologie, Bordeaux, France; <sup>4</sup>Université Victor Segalen, Bordeaux, France; <sup>5</sup>Laboratoire de Biologie Moléculaire des Eucaryotes, CNRS and Université Paul Sabatier, Toulouse, France; <sup>6</sup>Department of Biology, Università "Tor Vergata," Rome, Italy

En 2008: 77 mutations de *RPS19*