

# Intérêt de l'examen foetopathologique oculaire

SOFFOET, Septembre 2018

Charlotte Dubucs, Interne, Toulouse

Dr. Jacqueline AZIZA, Toulouse

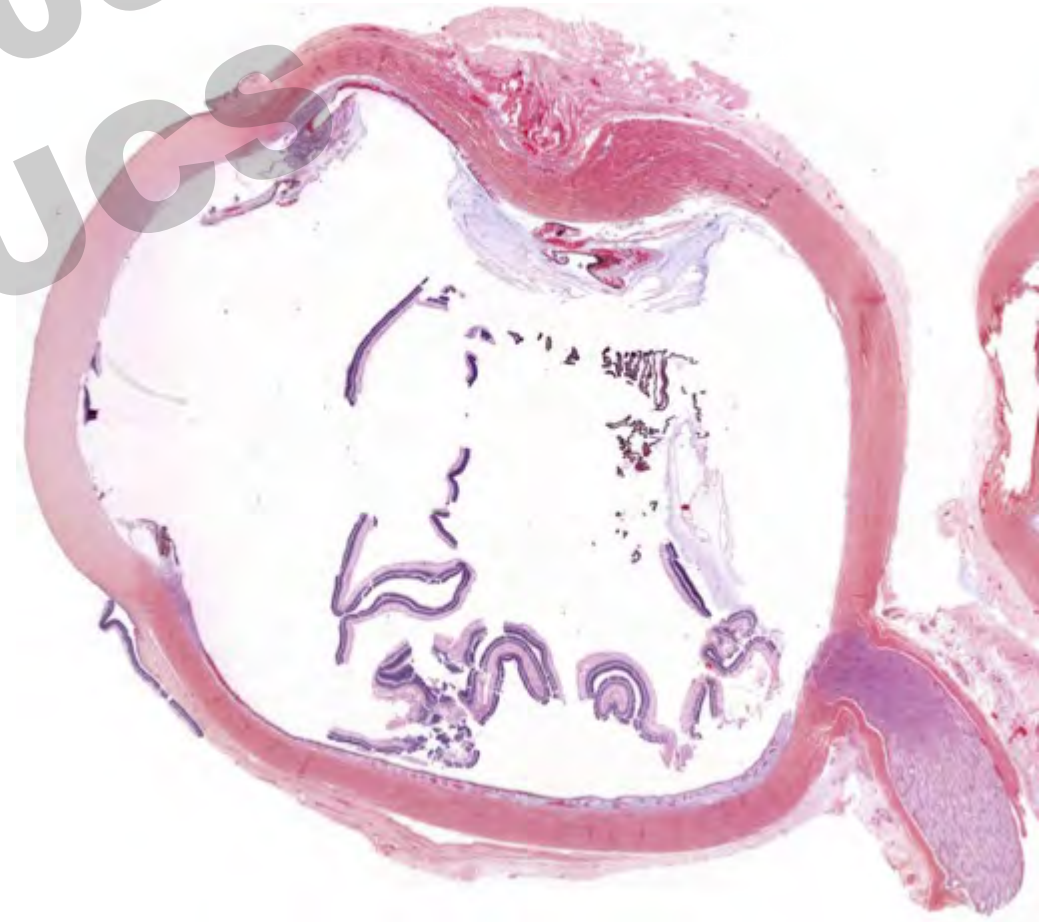
# L'examen oculaire foetal

- ◇ Systématique et indissociable de l'examen foetopathologique
- ◇ Délicat
- ◇ Présente quelques artefacts qui ne doivent pas faire porter à tort de diagnostic
- ◇ Même si un grand nombre d'anomalies oculaires n'est pas pathognomonique d'un syndrome génétique leur découverte enrichit le tableau malformatif:
  - ➔ oriente le diagnostic étiologique & le conseil génétique

# L'examen oculaire foetal

## -Artéfacts-

- ◇ Mécanique
- ◇ Fixation
- ◇ Cause du décès (IMG vs MFIU)
- ◇ Autolytique
- ◇ Coupe

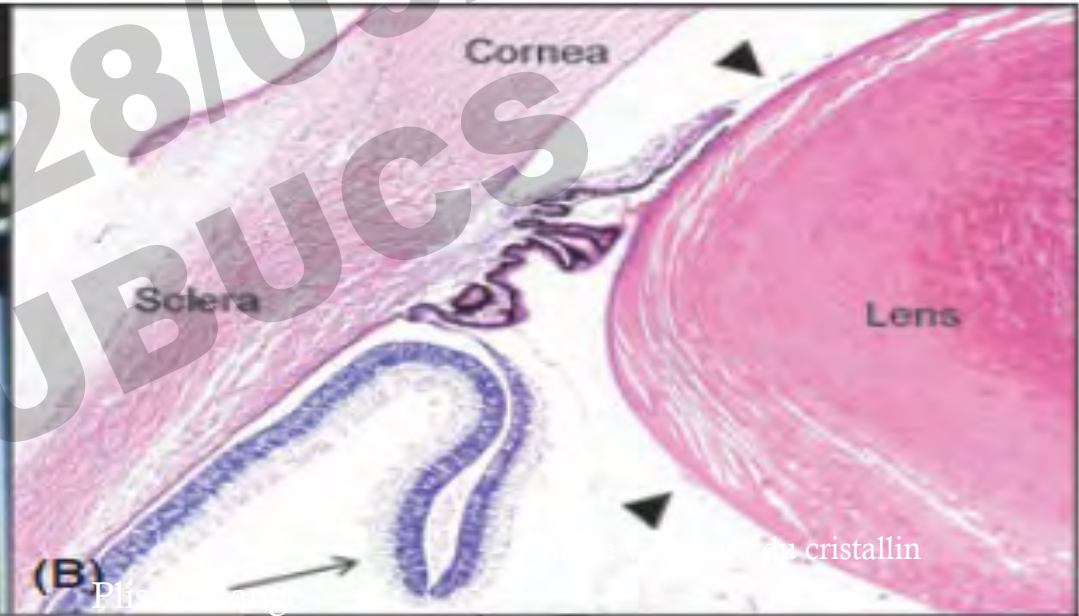
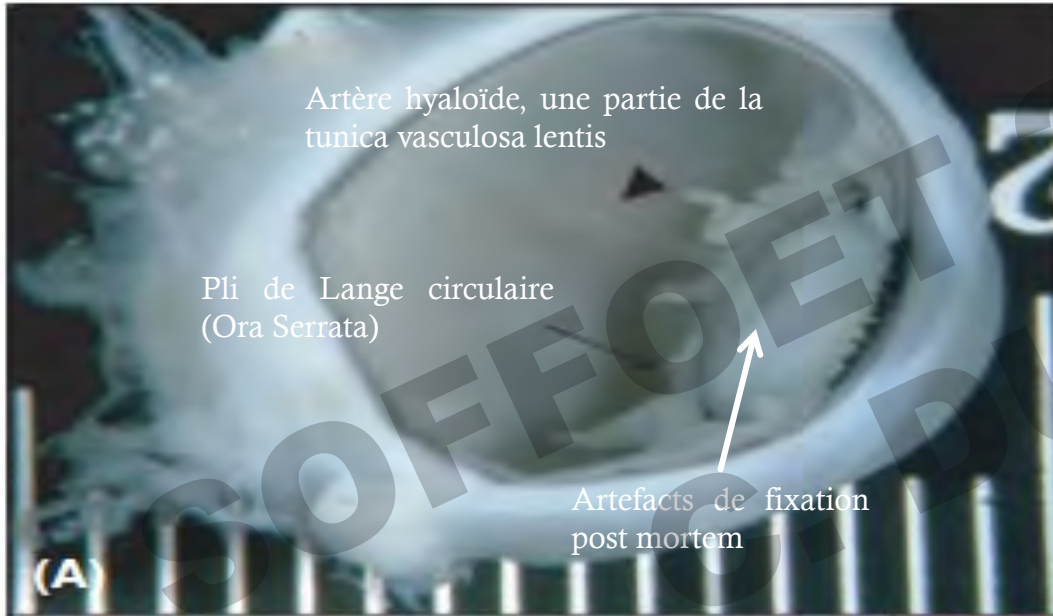


Foetus 30 SA

# Morphologic Analysis of Artifacts in Human Fetal Eyes Confounding Histopathologic Investigations

Martina C. Herwig,<sup>1,2</sup> Annette M. Müller,<sup>3</sup> Frank G. Holz,<sup>1</sup> and Karin U. Loeffler<sup>1,2</sup>

Œil foetal de 23 SA fixé (formol)



Plis de la rétine (22 SA) au niveau de sa périphérie

# Lens artifacts in human fetal eyes — the challenge of interpreting the histomorphology of human fetal lenses

Martina C. Herwig • Annette M. Müller •  
Ute Klarmann-Schulz • Frank G. Holz • Karin U. Loeffler

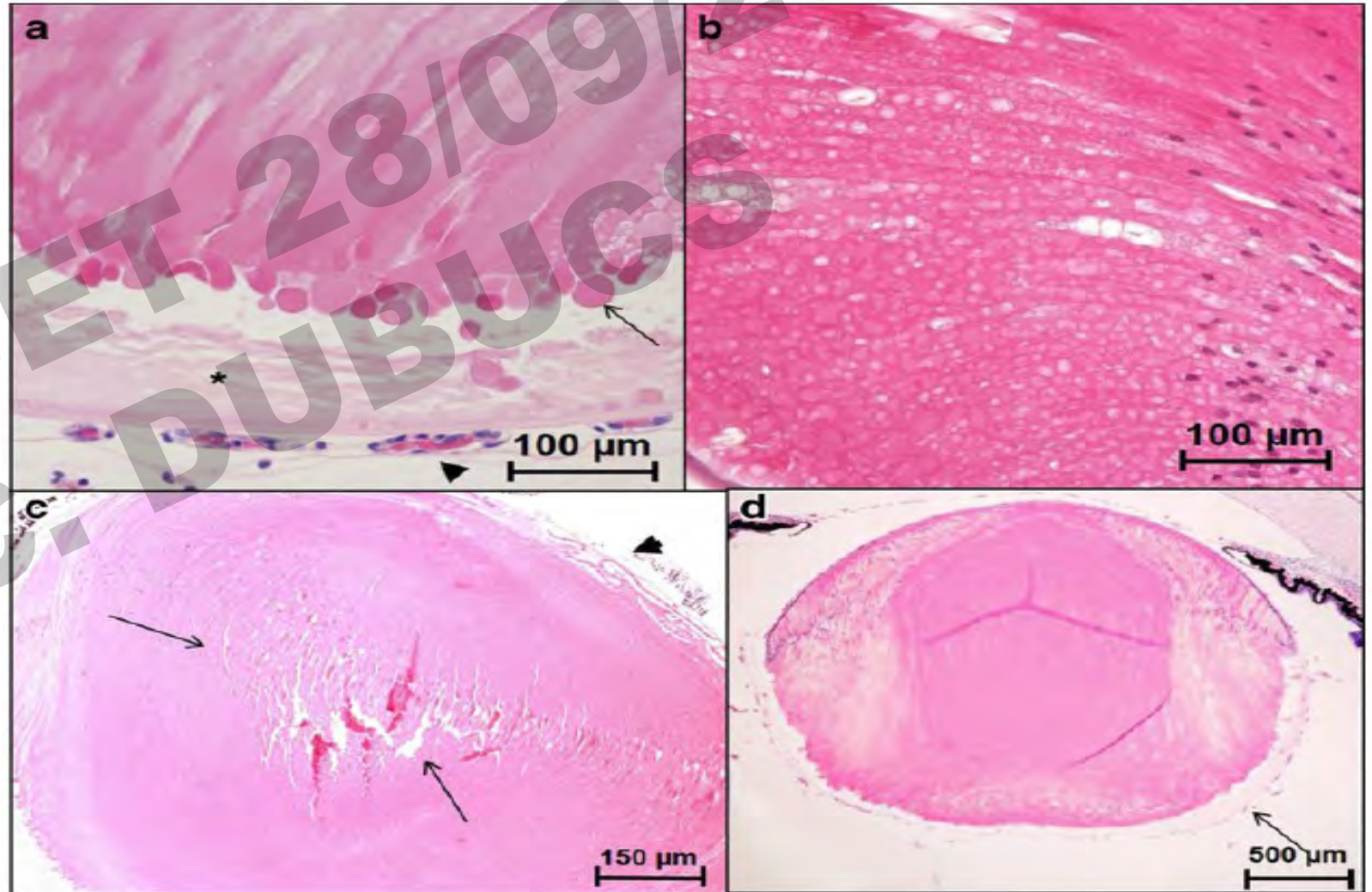
Artefacts commun du cristallin foetal  
similaire aux lésions de cataractes  
chez l'adulte:

-globules (flèche)

-dépôt de matériel protéique sous  
capsulaire (astérisque)

-petites et grandes fissures (flèche)

-fragmentation de l'épithélium (tête de  
flèche)



# -Illustration par des cas cliniques-

1. Anomalie oculaire détectée aux imageries prénatales
  - ◇ Type l'anomalie oculaire
  - ◇ Forme isolée/ associée
  - ◇ Oriente le diagnostic étiologique/ Conseil génétique
2. Point d'appel extra-oculaire / Syndrome polymalformatif
  - ◇ Recherche une anomalie oculaire associée
  - ◇ Oriente le diagnostic étiologique/ Conseil génétique

Anomalie oculaire détectée aux imageries  
prénatales

Cas n°1

## - Cas 1- ( Dr. Fabienne ALLIAS, Lyon)

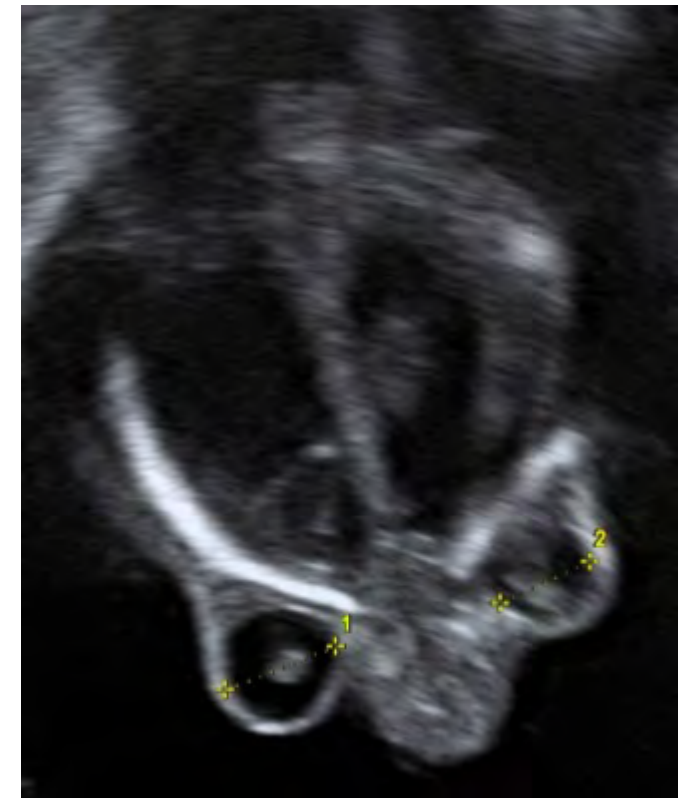
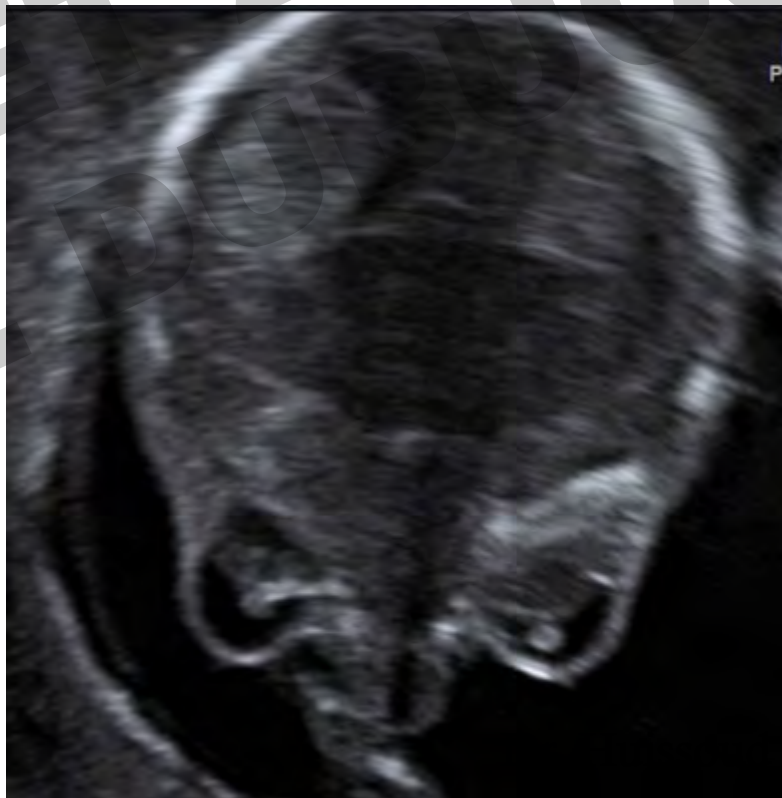
- ◇ Patiente de G4P2 (1 FCS, 2 ANAT fille 3460g; garçon 4300g en BS)
- ◇ Pas d'antécédent familial ou personnel
- ◇ Echographie T1:Doute sur un aspect hyperéchogène des cristallins





# Echographie 14 SA

- ◆ Augmentation de taille des globes oculaires
- ◆ Aspect hyperéchogène en avant des cristallins

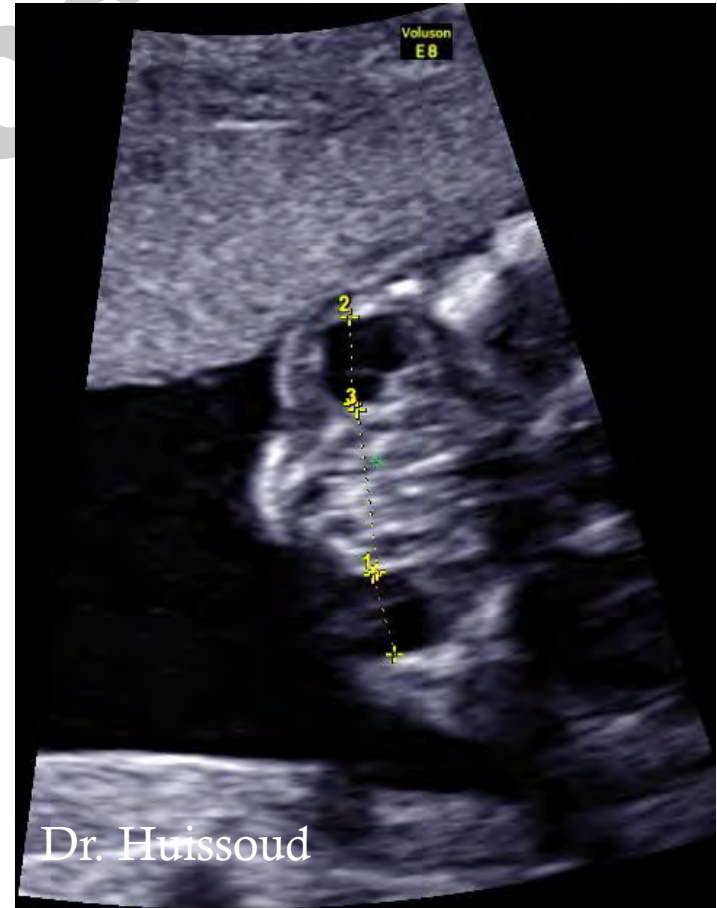


# Bilan étiologique

- ◇ Caryotype 46,XX
- ◇ Bilan infectieux négatif: CMV, HSV, adénovirus, entérovirus, VZV, toxoplasmose et rubéole
- ◇ Bilan métabolique éliminant:
  - ◇ syndrome de Lowe (*OCRL*)
  - ◇ maladie de Fabry (*GLA*)
- ◇ Recherche d'un syndrome de Crouzon (exophtalmie)

# 19 SA

- ◇ Aspect hyperéchogène des cristallins
- ◇ Microphthalmie (diamètre orbitaire inférieur au 5ème percentile)
- ◇ DIO normale
- ◇ Aspect irrégulier du globe oculaire
- ◇ Pas d'autres SAE



21 SA + 5j

# Echographies



Oeil gauche

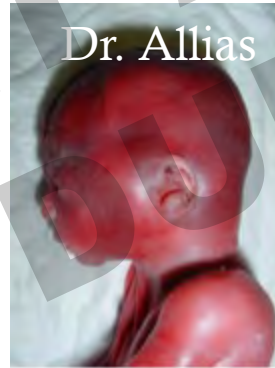
Oeil droit

*Coupe sagittale à 23 SA - Globes oculaires semblant enfoncés, microphthalmie. Parois irrégulières, épaissies (Clichés Dr HUISSOUD)*

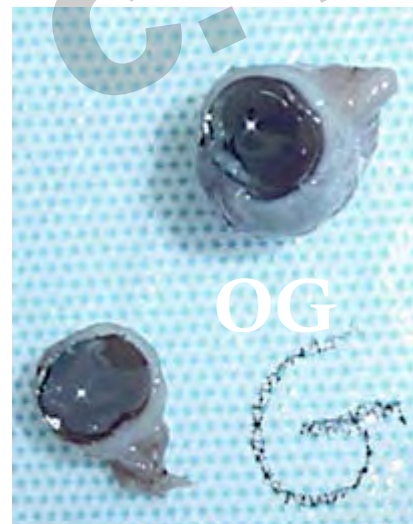
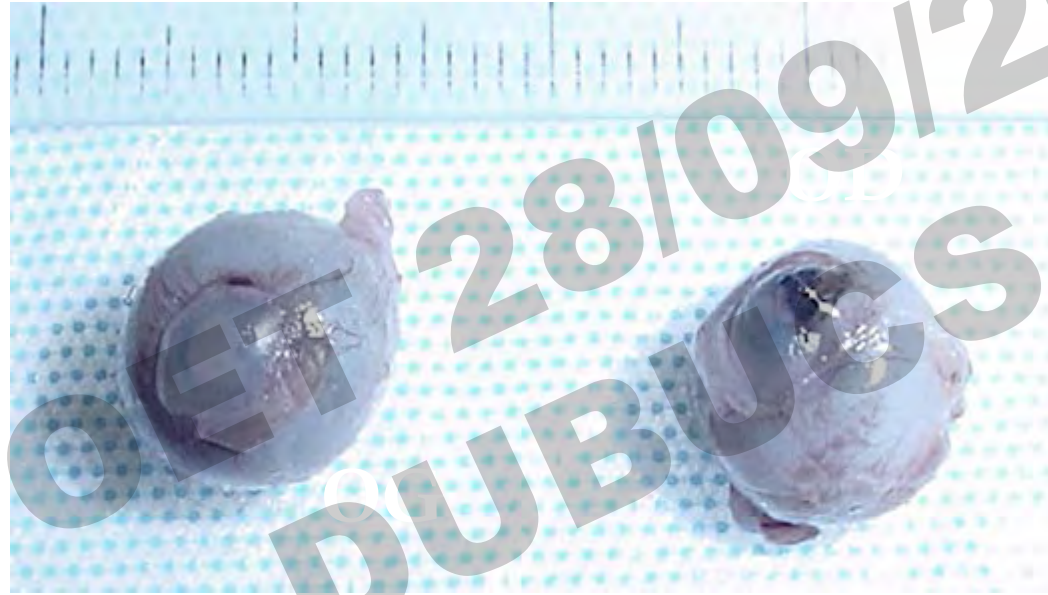
23SA + 3j

# IMG 24 SA

- ◆ Pronostic oculaire péjoratif
- ◆ DI associée incertaine



# Autopsie: Microphthalmie (5<sup>ème</sup> percentile)

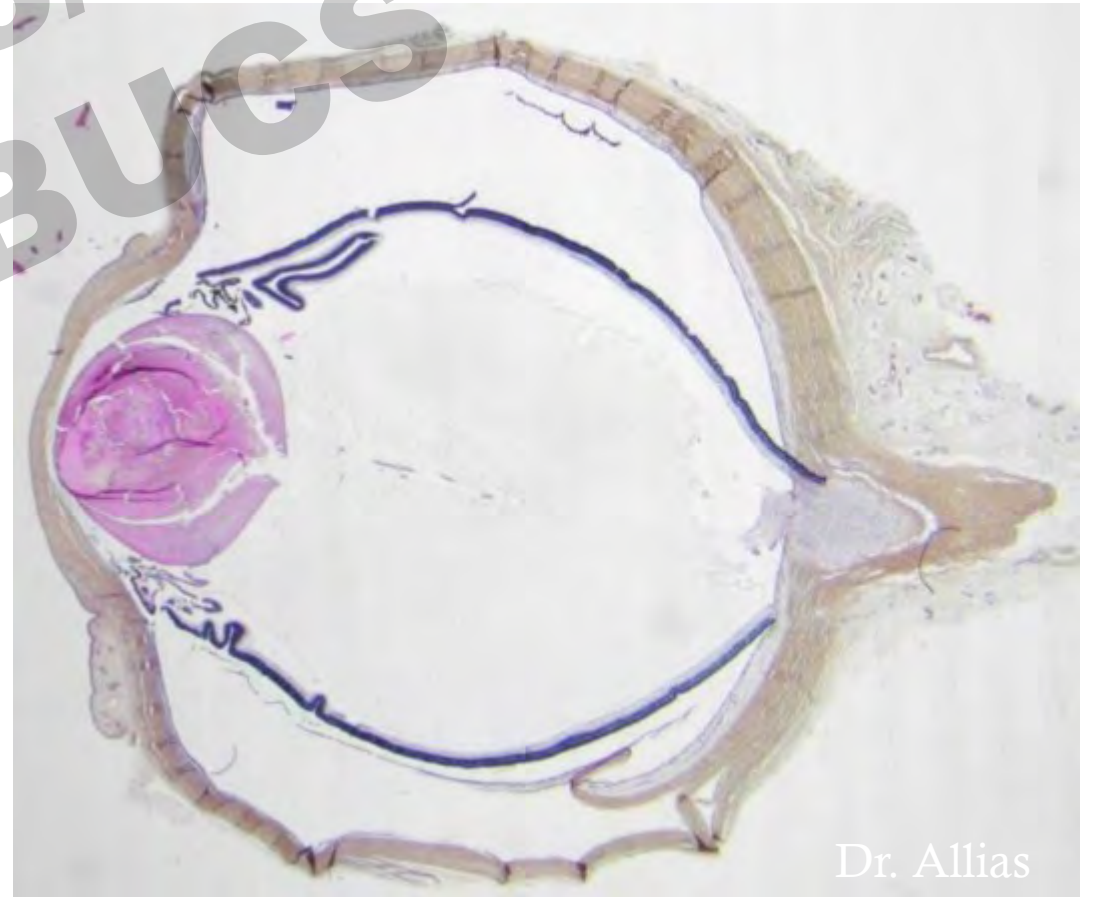


# Histologie: Œil Gauche

◆ Microcornée, microcristallin.



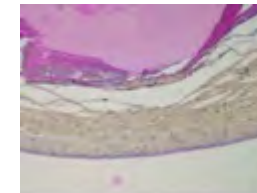
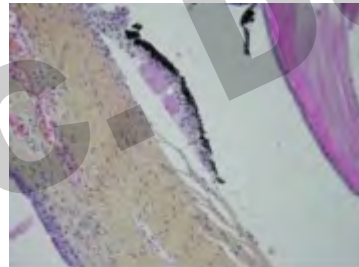
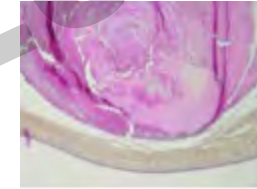
Témoin



Dr. Alias

# Histologie: Œil Gauche

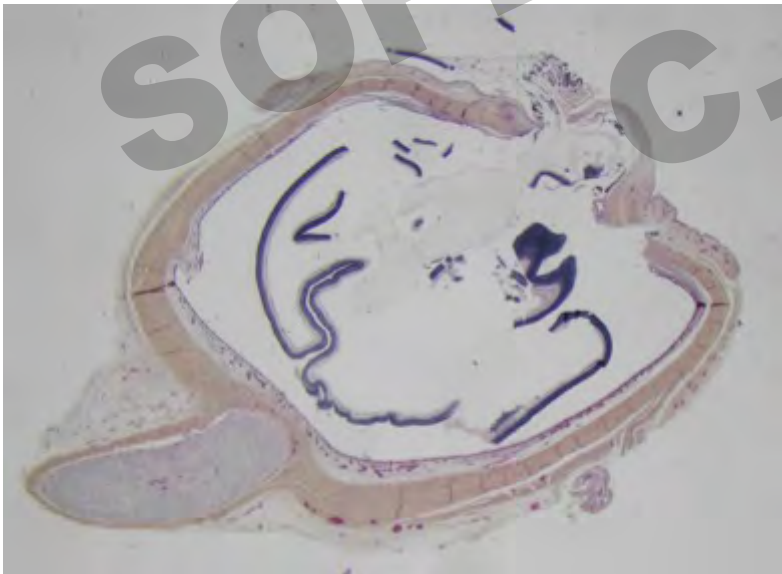
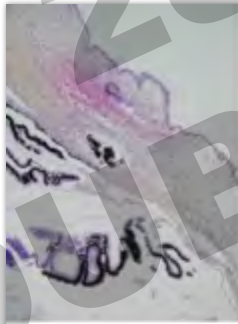
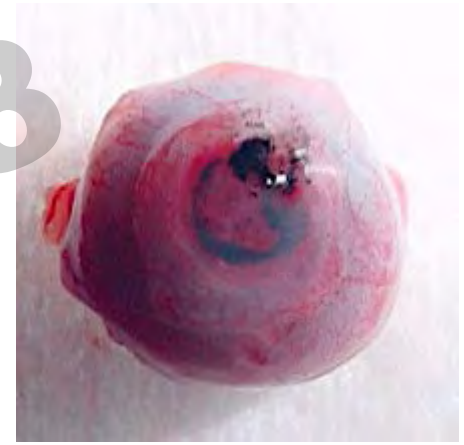
- ◆ Absence de membrane de Descemet et d'endothélium
- ◆ Synéchies irido-cornéennes
- ◆ Cristallin accolé à la face postérieure de la cornée
- ◆ Cataracte





# Œil Droit

- ◆ Microcornée
- ◆ Absence de membrane de Descemet et d'endothélium
- ◆ Synéchies iridocornéennes
- ◆ Cornée perforée
- ◆ Absence de cristallin (aphakie)



# Cas 1

## -Conclusion-

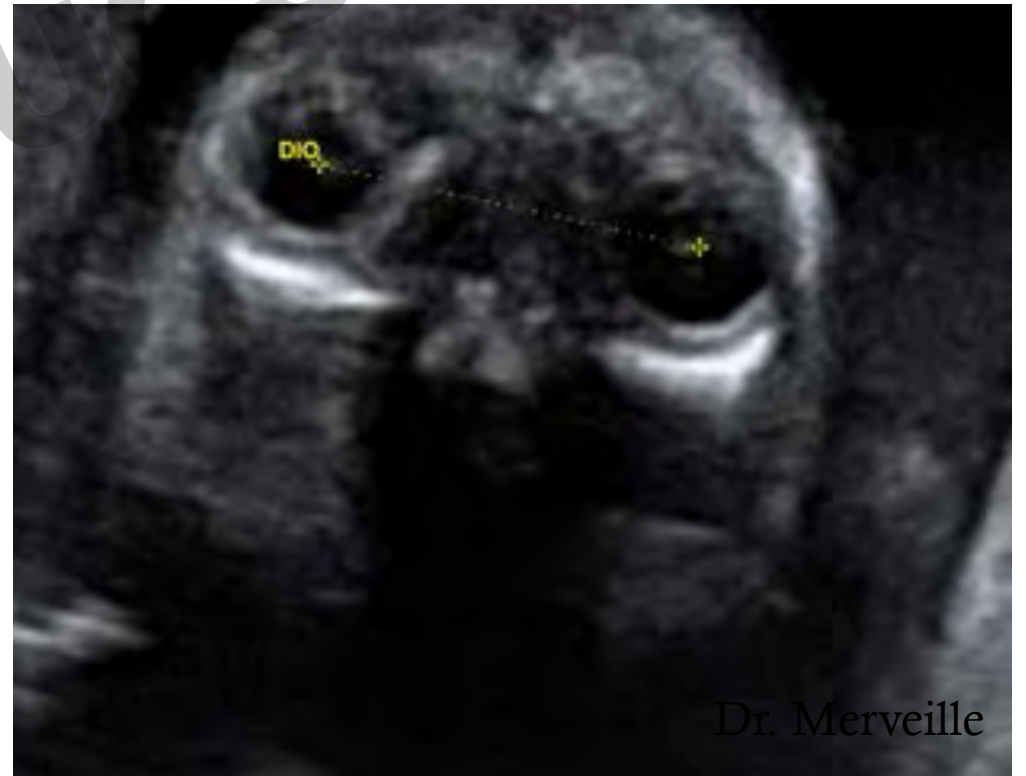
- ◇ Absence d'anomalie viscérale associée
- ◇ Diagnostic retenu: Anomalie de Peters
- ◇ Groupe des dysgénésies du segment antérieur
- ◇ Gènes : AD; *PAX6*, *PITX2*, *PITX3*, *FOXC1*, AR; *CYP1B1*
- ◇ Facteurs toxiques (alcool), anomalies chromosomiques (del 22q11.2)
- ◇ Bilan génétique en cours

Anomalie oculaire détectée aux imageries  
prénatales

Cas n°2

## -Cas 2- (CPDPN Toulouse)

- ◇ 30 ans G3P1 (FCSP, AVB à 39SA d'une fille bonne santé)
- ◇ Echographie T1 : RAS
- ◇ Echographie T2 : RAS



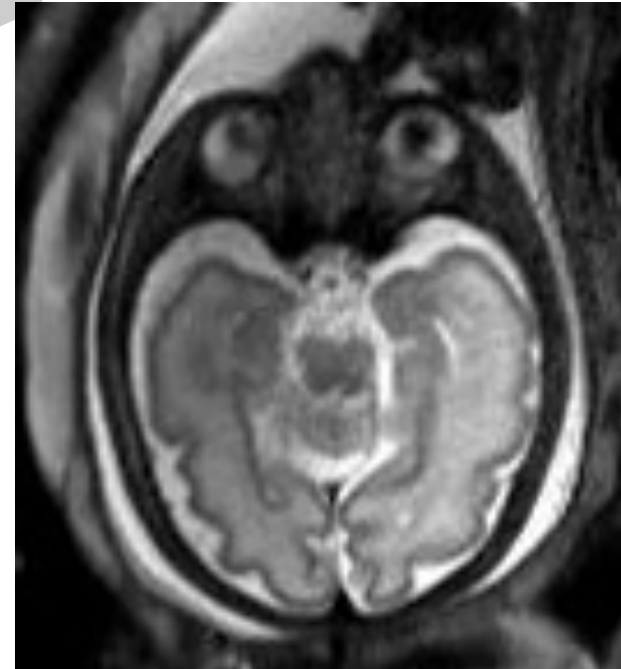
# Echographie T3

- ◇ Opacités hyperéchogènes bilatérales intraoculaires en arrière du cristallin, irrégulières dans le vitré; Suspicion de persistance avec hyperplasie du vitré primitif
- ◇ Pas d'autre anomalie morphologique
- ◇ Croissance normale



# IRM à 32 SA

- ◆ Confirme la suspicion de persistance et d'hyperplasie du vitré primitif
- ◆ Décollement rétinien bilatéral
- ◆ Anomalies des cristallins (hypertrophiés, irréguliers et hypointenses)
- ◆ Absence d'anomalie malformative cérébrale associée



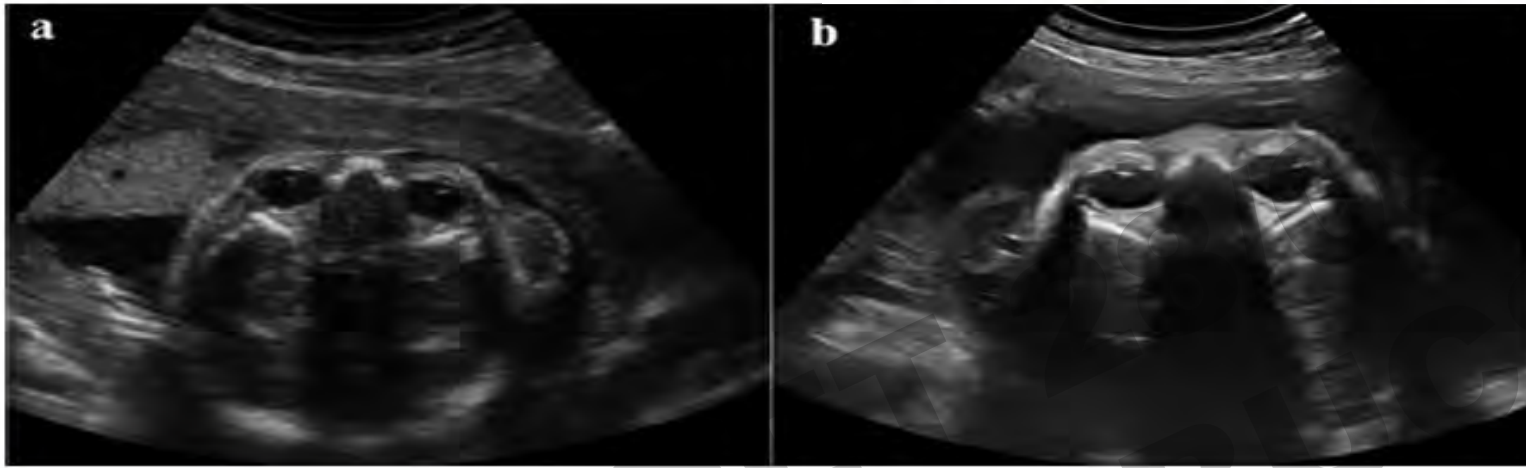
# Cas 2

## -Conclusion-

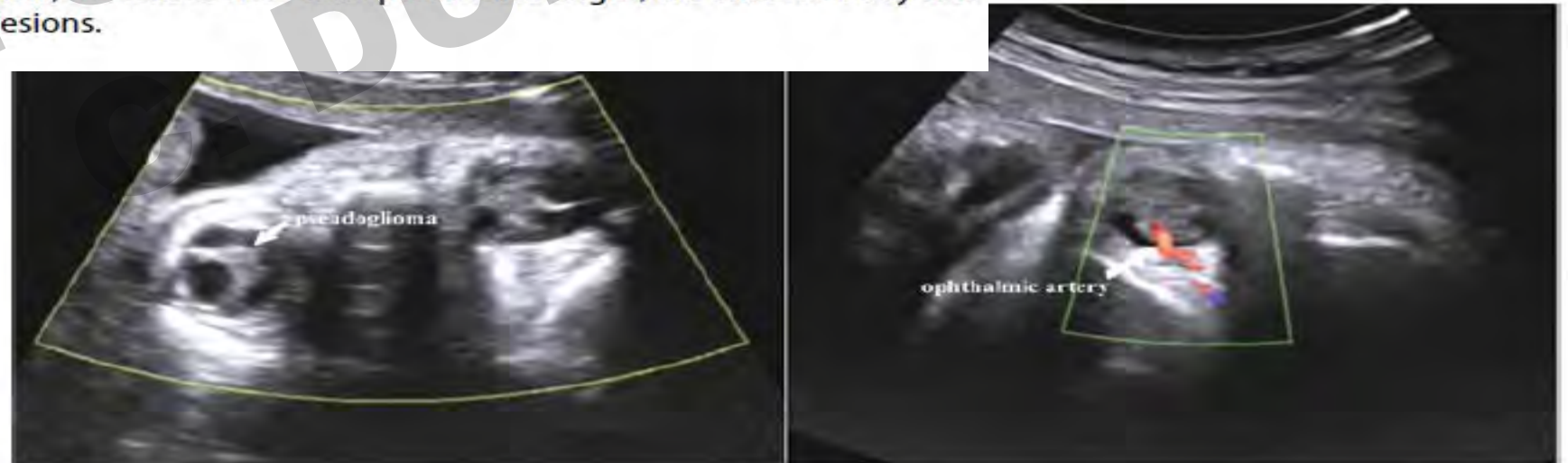
- ◇ L'absence de malformation viscérale et cérébrale associée + sexe masculin du fœtus → **Maladie de Norrie**
- ◇ Confirmée par l'analyse du gène *NDP* c.38T>C (Pr. Calvas)
- ◇ IMG à 34 SA
- ◇ Absence d'examen fœtopathologique du fait du diagnostic obtenu en génétique moléculaire

# Prenatal Diagnosis of a Case of Norrie Disease with Late Development of Bilateral Ocular Malformation

Li Hong Wu<sup>a</sup>, Li-Hong Chen<sup>b</sup>, Hongning Xie<sup>a</sup>, and Ying-Jun Xie<sup>c</sup>



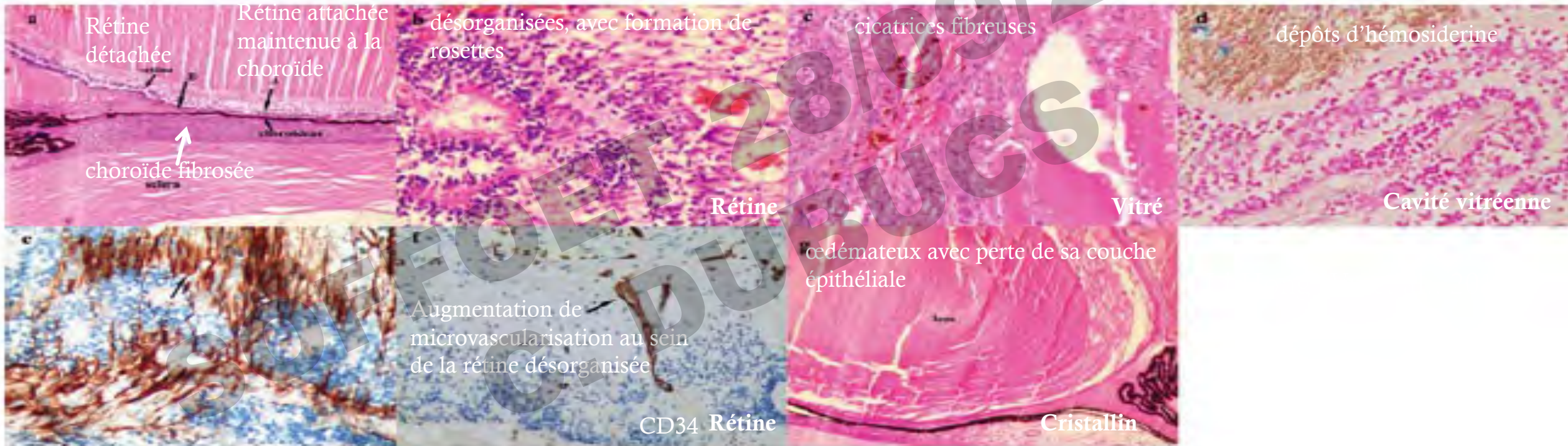
**Figure 1.** Prenatal ultrasound revealed no abnormality in the fetus' eyes at 21<sup>+2</sup> (a) and 31<sup>+4</sup> (b) gestational weeks. Both ocular globes were symmetrical, the lenses were transparent and bright, the vitreous body was clear with smooth eye grounds without lesions.



**Figure 2.** Ultrasound examination performed at 36<sup>+5</sup> gestational week's revealed massive opacities in both vitreous cavities, the so-called pseudoglioma (a). The blood supply arose from the ophthalmic artery (b).



## Couches de la rétine par endroit préservées, par place désorganisées



Point d'appel extra-oculaire

Cas n°3

## -Cas 3- (Dr. Aziza, Toulouse)

- ◇ IMG à 21 SA devant la découverte échographique d'une cardiopathie foetale complexe de type conotruncal + hygroma kystique
- ◇ Pas d'antécédent particulier , couple non apparenté
- ◇ Bilan:
  - ◇ CGH array: absence de remaniement chromosomique
  - ◇ Caryotype 46,XX.



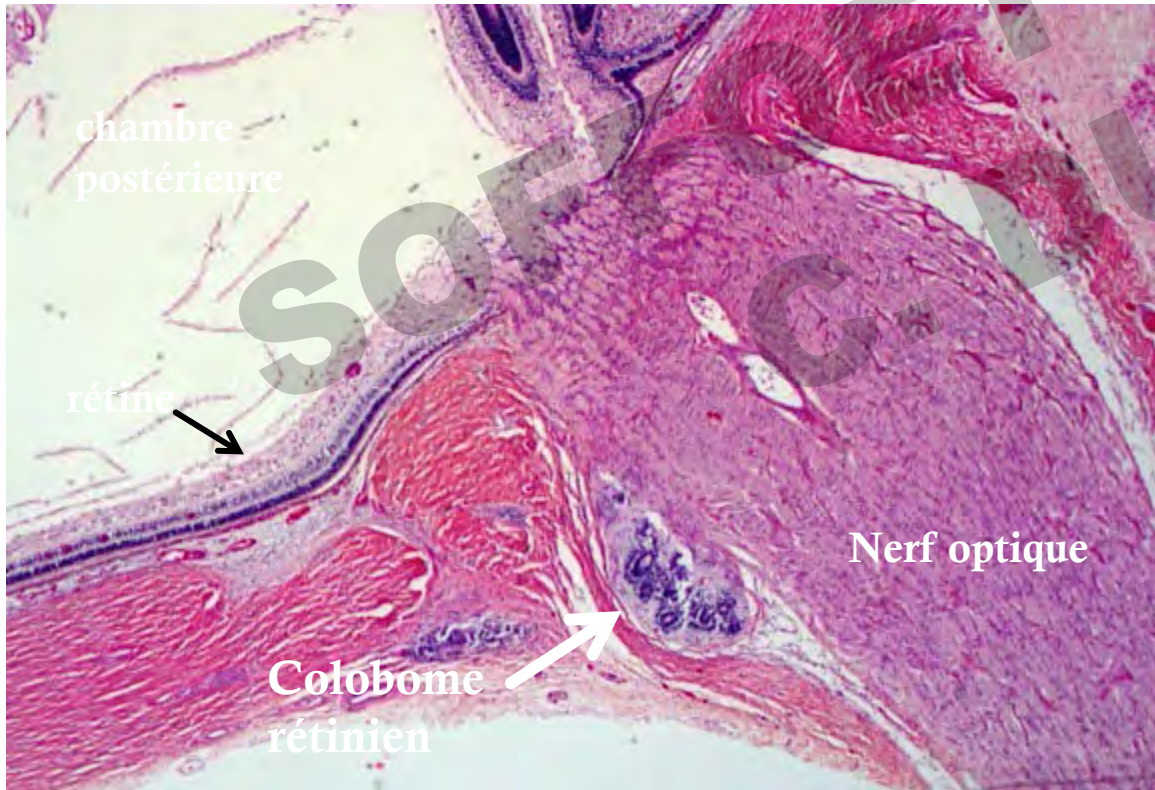
# Examen foetopathologique

- ◆ Foetus eutrophe, sexe féminin
- ◆ confirmant la cardiopathie complexe avec hypoplasie majeure de l'aorte ascendante, interruption de l'arche aortique et atrésie de la valve aortique
- ◆ DFC, atrésie des choanes, arhinencéphalie et, des anomalies oculaires



# Histologie oculaire

- ◇ Colobome rétinien
- ◇ Cataracte congénitale



# Cas 3

## -Conclusion-

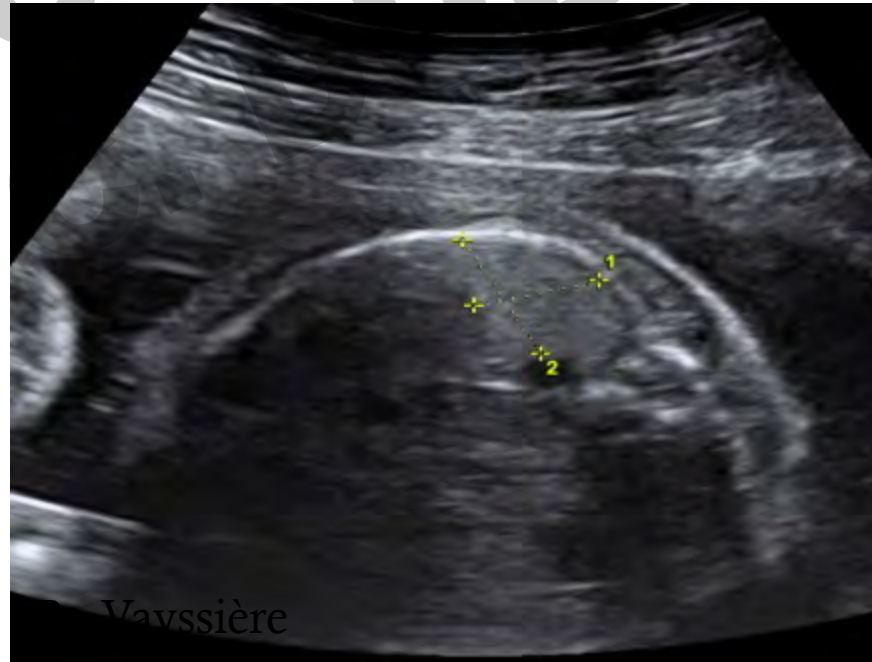
- ◇ Diagnostic retenu: Syndrome CHARGE
- ◇ Analyse du gène *CHD7*: présence de la mutation p.Arg157Ter

Point d'appel extra-oculaire

Cas n°4

## -Cas 4- (Dr. Aziza, Toulouse)

- ◇ IMG à 26 SA
- ◇ Hernie diaphragmatique
- ◇ Atteinte pulmonaire sévère découverte à l'échographie T2
- ◇ Première grossesse d'un couple sans antécédent
- ◇ Dépistage du 1e trimestre sans particularité





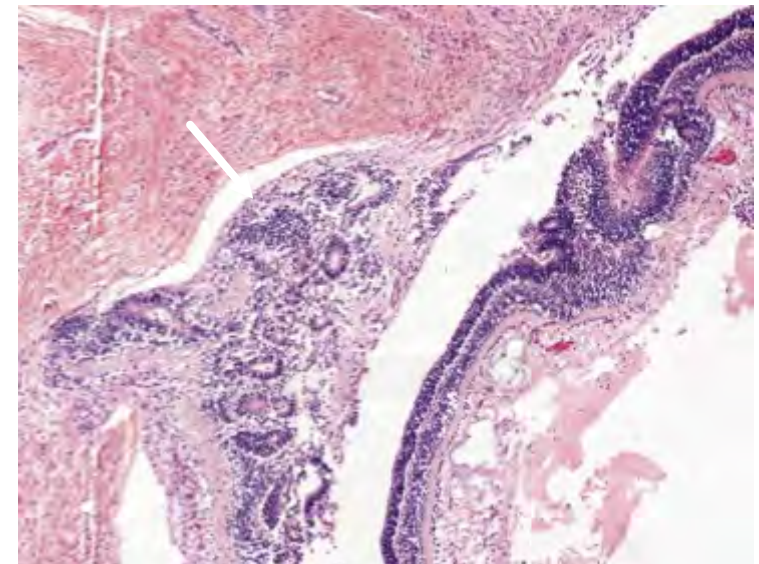
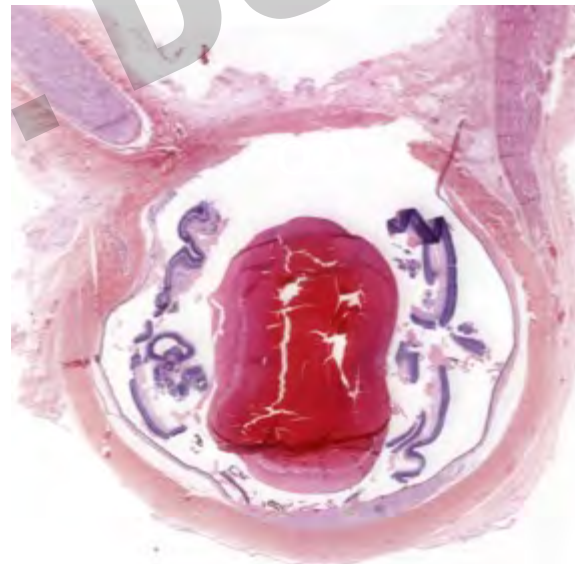
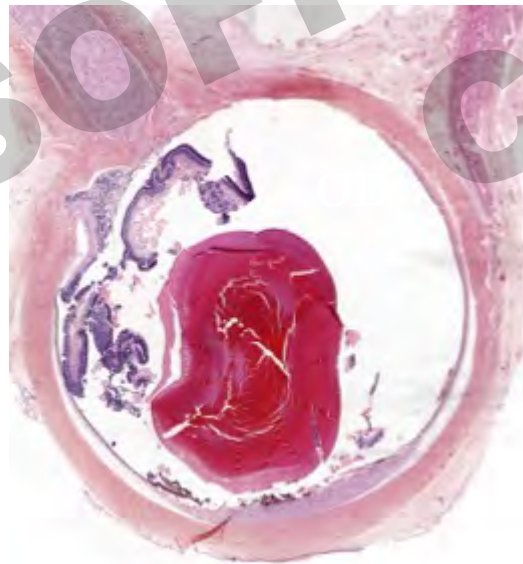
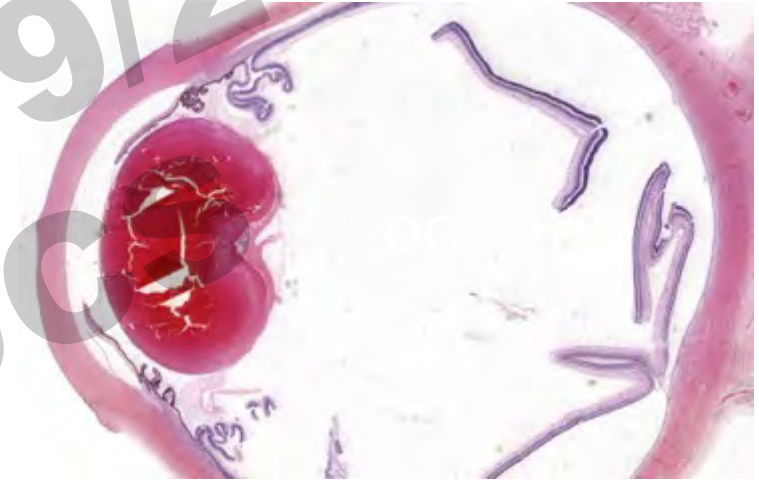
# Examen foetopathologique

- ◇ Foetus eutrophe, sexe féminin
- ◇ Hernie diaphragmatique droite avec ascension dans la cavité thoracique droite du foie, des anses intestinales et, de l'estomac
- ◇ Agénésie du poumon droit et de la bronche souche droite
- ◇ Hypoplasie du poumon gauche secondaire à la hernie diaphragmatique
- ◇ Traits morphologiques particuliers



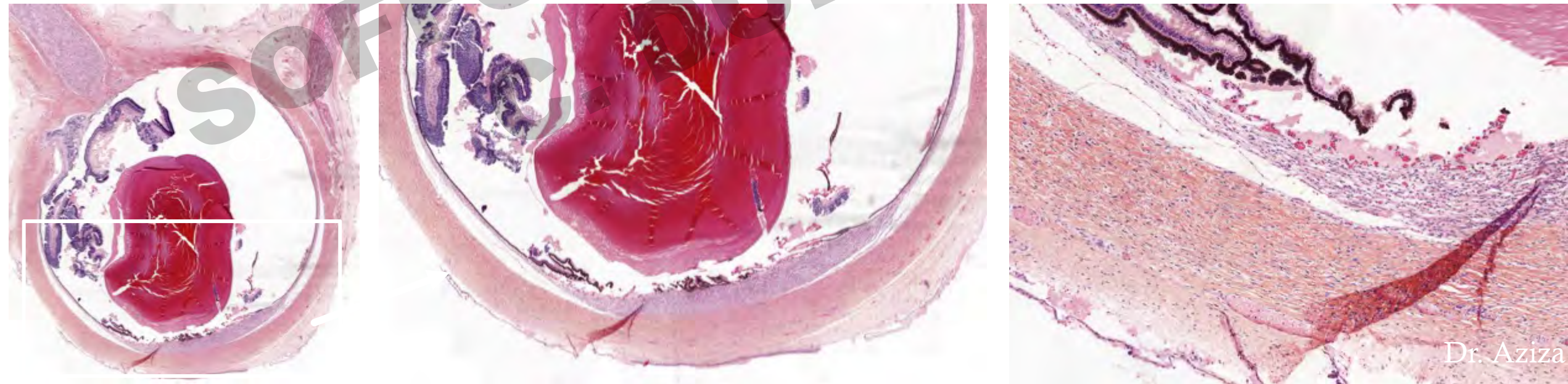
# Histologie oculaire

- ◊ Microphthalmie droite
- ◊ Dysplasie rétinienne



# Histologie oculaire

- ◆ Cornée hypoplasique
- ◆ Anomalie de la chambre antérieure



# Cas 4

## -Conclusion-

- ◆ CGH array: Absence de remaniement chromosomique
- ◆ L'association de l'atteinte pulmonaire, diaphragmatique et oculaire avait fait évoquer la possibilité d'un syndrome de MATTHEW-WOOD
- ◆ Analyse moléculaire (gènes *STRA6*, *RARB* et *Wnt7b*) négative

# Conclusions

1) L'examen oculaire foetal est:

- indissociable de l'examen foetopathologique
- un examen délicat, attention aux faux diagnostics

2) Même si un grand nombre d'anomalies oculaires n'est pas pathognomonique d'un syndrome génétique leur découverte enrichit le tableau malformatif et oriente le diagnostic étiologique

# Perspectives (1)

- 1) Réalisation d'une collection d'images normales & lésionnelles de référence (nécessité de collaborer avec la SOFFOET, expériences de chacun)
- 2) Constitution de banque de données phénotypiques (corrélation échographie/histologie/génotype) permettant d'affiner le diagnostic (anténatal & post natal)
- 3) Répondre à l'arrivée des nouvelles techniques de génétique

# Perspectives (2)

## Exome & Prénatal

- ⇒ Prénatal: contraintes technique, sur signes d'appel échographique: 0%  
(*Aarabi et al., 2018*)
- ⇒ Post-natal: après complément du phénotype post-natal: 20%

Human Genetics

<https://doi.org/10.1007/s00439-017-1860-1>

ORIGINAL INVESTIGATION

## Importance of complete phenotyping in prenatal whole exome sequencing

Mahmoud Aarabi<sup>1,2</sup> · Olivia Sniezek<sup>3,4</sup> · Huaiyang Jiang<sup>4</sup> · Devereux N. Saller<sup>2</sup> · Daniel Bellissimo<sup>1,2</sup> · Svetlana A. Yatsenko<sup>1,2,4,5,6</sup> · Aleksandar Rajkovic<sup>1,2,4,5,6</sup>

# Remerciements

## ◆ Foetopathologistes:

- ◆ Dr. J Aziza
- ◆ Dr. F Alias
- ◆ Dr. S Khung
- ◆ Dr. A Tessier
- ◆ Dr. M Lefebvre
- ◆ Pr. P Marcourelles
- ◆ Dr. C Beneteau
- ◆ Dr. F Pelluard
- ◆ SOFFOET...

## ◆ Echographistes:

- ◆ Dr. Huissoud
- ◆ Pr. Vayssière
- ◆ Dr. Sartor
- ◆ Dr. Merveille
- ◆ Dr. Sevely

## ◆ Généticiens:

- ◆ Pr. P Calvas
- ◆ Dr. N Chassaing

charlotte.dubucs@gmail.com

Aziza.j@chu-toulouse.fr

