

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 2 [NF2] is a congenital inherited autosomic dominant disease affecting 1 in 25 000 to 40 000 live births (1)(2). NF2 is caused by the mutation of the NF2 gene, a tumor suppressor gene localized on the long arm of chromosome 22, coding for a protein called Merlin, involved in cellular cycle control. Due to loss of function of the protein, dysregulation of cellular proliferation leads to the formation of multiple tumors developed at the expense of ectodermal derived tissues, and more particularly the nervous system (central et peripheric).

On the ophthalmological plan, NF2 is known to cause a well-defined spectrum of abnormalities: cataract (cortical or posterior subcapsular types), epiretinal membranes [ERM], combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium [CHRRPE] and optic nerve sheath meningioma.

Historically, 2 main phenotypes (3) of the disease were described depending on the age of onset of the first tumors: the (mild) Gardner phenotype where the tumors develop in adulthood versus the (severe) Wishart phenotype where the onset of the tumors begins in the peri puberty period, causing a more severe course of the disease with decreased life expectancy (4).

Later, the disease severity has been linked to the type of mutation of the NF2 gene (5). However, a major risk factor of death remains the age of diagnosis of the disease and a classic cut off is 20 years to distinguish early onset NF2 versus late onset (4).

Previous reports indicated that ERM were suggestive of a severe phenotype of the disease (6)(7) and it has been shown that the ophthalmological morbidity was higher in more severe genetic type of the disease (8). However, those reports consist in case series with a limited number of patients included.

The aim of the study was to determine whether vitreoretinal and intraretinal abnormalities were associated with a severe phenotype of NF2. Furthermore, we intend to describe in a cohort of NF2 patients, the prevalence and aspect using multimodal imaging of the vitreoretinal abnormalities.

METHODS

In this observational monocentric cohort study, we successively included patients with a diagnosis of NF2 followed by the neurosurgery department of the Hôpital de la Timone, Marseille, France. The diagnosis of NF2 was made according to the criteria used at time of diagnosis: the Manchester Criteria (9), then the NF2 Baser Criteria Pediatric Diagnostic criteria (10) revised in 2018 (11). Patients were excluded if they did not meet the most recent diagnostic criteria for NF2 or if they were unwilling to participate the study.

All patients were invited to undergo an ophthalmological examination for the purpose of this study, including visual acuity assessment, slit lamp examination, dilated funduscopy examination, OCT, and OCT angiography examination. OCT examinations were collected with a high-definition SD-OCT: HD-OCT Cirrus model 6000, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA (HD21 lines and macular cube modules) and OCT-angiography (AngioPlex module 6*6 scanning area). When performing Cirrus OCT was impossible nor available, we used Spectralis OCT (Heidelberg®, Germany).

Eyes in which OCT examination could not be performed due to dense corneal opacities were excluded from the retinal screening.

All images were reviewed by 2 ophthalmologists specialized in retina and if a vitreoretinal or retinal abnormality was present, it was classified according to remarkable patterns found in our cohort and those described in previous studies.

Specific attention in the medical record of each patient was performed to search for the presence of a mutation in the NF2 gene, and the age of onset of the pathology, determined according to the date of the surgery or of the first pluri disciplinary reunion for neurofibromatosis type 2.

We performed a Fisher's exact test to search for an association between the presence of vitreoretinal abnormalities and the groups of onsets of the disease. A p-value under 0.05 was considered statistically significant. Microsoft Excel was used to compile the data and run the test.

The study design was approved by the ethics committee of the Hôpitaux Universitaires de Marseille and was conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. Written consents of patients willing to participate the study were obtained.

RESULTS

From October 2020 to July 2021, 19 NF2 patients came to the neurosurgery department and were eligible to participate the study. 17 patients agreed participation. 17 patients met the inclusion criteria and 31 on 34 eyes could perform thorough examination. In 3 patients, only one eye could perform OCT examination: 1 patient had enucleation and 2 patients presented dense corneal opacities due to exposure and neurotrophic keratitis, preventing fundus and OCT examinations.

Sex ratio was 1.7 male/female. Mean age at time of examination was 35.47 years old (range 16 to 57 and standard deviation was 13,75). Retinal and retinal interface abnormalities were found in 11 on 17 patients (64.7%), corresponding to 18 eyes.

Table 1 summaries the population.

Four categories of vitreoretinal and retinal abnormalities emerged:

- The first one includes **subtle ERM** where an hyperreflective line lies between the internal limiting membrane [ILM] and the posterior hyaloid. As in idiopathic or secondary membranes appearing after posterior vitreous separation, inflammation, traumatism or any ocular pathologic process, the retina could be slightly undulated or unchanged. The ERM could be partially attached to the retina. (Figure 1)
- The second category gathers the **tufts** lesions where focal disruptions of the ILM allows protrusion of the retinal nerve fiber layer (RNFL) above the retinal plane. Vitreous reaction opposite to these lesions is null or minimal. (Figure 2)
- The third category is represented by the pathognomonic spiculated lesions with curled edges projecting towards the vitreous in the classic **flame-shape** appearance. The density of such lesions could range from thin formations barely denser than the vitreous to thick undulated

ones, both appending to the retina. Little architectural disorganization, with rolling of the retina around the membrane could be observed. (Figure 3)

- The last category is represented by **congenital hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium**, as described in fundoscopy by Gass (—lightly elevated dark gray lesion affecting the retina, RPE and surrounding vitreous; —expansion towards the periphery; —connecting to the neighboring RPE; —surrounded by dense gray-white retina; —showing internal surface compression; —without peripheral RPE and choroidal atrophy; —no retinal detachment, hemorrhage, vitreous effusion) (12). At OCT examination, such lesions showed various degree of retinal alterations with thickening of the internal retinal layers, blurry foveal contours, loss of the foveal depression or rolling of the retina. (Figure 4)

One eye could present one or more lesions from the previous categories.

Among the 18 eyes: 1 eye was classified in the first membrane category, 4 eyes had tufts, 11 had flame-shape condensation and 8 had a CHRPE.

Subtle ERM from first category and CHRPE could be recognized at fundoscopy without knowing the patient's OCT status. Lesions from the second and third categories were harshly identifiable.

In our study, NF2 patients with vitreoretinal abnormalities had a higher risk of presenting a severe phenotype of NF2.

Indeed, vitreoretinal abnormalities were significantly associated with an early onset of NF2, odds ratio 17.3403 [IC 1.1529; 1165.3287] p-value 0.035.

10 on 17 patients (58,8%) presented early onset NF2. Among, those 10 patients, 9 patients (90%) presented vitreoretinal abnormalities and 1 patient (10%) had no sign of vitreoretinal abnormality.

The late onset NF2 group was composed of 7 patients (41,2%). Among those 7 patients 5 (71,4%) had no vitreoretinal abnormality et 2 (29,6%) presented vitreoretinal abnormalities.

4 patients were previously followed in the ophthalmology department and had an OCT follow-up from 4 to 8 years. Lesions showed little, if no, sign of evolution.

DISCUSSION

Dating back to the 1990's, several authors suggested ERM belonged to the spectrum of NF2, after finding in different cohorts that 66,6% to 80% of NF2 patients (13)(14)(15) presented features of ERM at fundoscopy.

More recently, Waisberg & al.(16) were the first to assess with OCT examination the frequency of vitreoretinal abnormalities and to describe it in a cohort of 9 NF2 patients. They found 5 patients with ERM and 3 patients with hamartoma among those 9, resulting in 55,6% of patients with vitreoretinal abnormalities.

Our study is the largest one describing OCT findings in NF2 patients, with 64,7% of patients presenting vitreoretinal abnormalities, corroborating previous results. In comparison, retinal features were as frequent as what was reported for skin lesions (68% of patients) or meningiomas (50 to 75% of patients)(17).

In our cohort, the presence of vitreoretinal abnormalities was statistically associated with a severe form of the disease, defined by less than 20 years-old age at diagnosis, OR of 17.34 ($p<0.05$). Because we could not find a consensual cut-off age to delineate the Wishart/Early onset group with severe phenotype of NF2, we repeated the same analysis choosing 25 years-old age at diagnosis to differentiate early versus late onset NF2. This did not change the previous results as none of our patients in the late onset group was diagnosed between 20 and 25 years old.

In fact, such vitreoretinal lesions seem to appear very early in the course of the disease: Ruggieri & al. in a case series of 3 NF2 patients with an onset of the disease before the age of 1 year, found vitreoretinal abnormalities in all of them during the fourth first months of life.(18) In our cohort, 4 patients had an OCT follow-up from 4 to 8 years. All of them belonged to the severe group. Remarkably, the lesions in each patients remained stable through time. Those elements suggest the vitreoretinal lesions of the NF2 may be congenital and non-evolutive, as it has already been speculated(15)(16). This emphasizes the idea that these abnormalities are a marker of a severe disease. Here the retina acts as a reflect of a nervous system more prone to develop multiple tumors.

On the histological level, cells of a glial nature were first observed in an ERM associated with NF2 (13). Later, McLaughlin and al. found in an NF2 patient's eye a mixture of Müller cells and astrocytes composing an ERM (19). Müller cells extend through the entire thickness of the neural retina assuring the role of support. As polarized cells, their extensions above the retinal nerve fiber layer contribute to the formation of the inner limiting membrane which is believed to prevent migration of cells into the vitreous (19). The merlin protein coded by the NF2 gene plays a growth-suppressor role via interaction with the cell membrane proteins, the intracellular effectors and the nucleus (20). On the plasma cell, Merlin promotes contact inhibition of cell proliferation by co-localizing and binding CD44, a recognized cell-cell, cell-substrate adhesion receptor and the major receptor for hyaluronan (21), which is particularly abundant in the vitreous and more over in the cortical vitreous (22)(23). Therefrom, Sisk RA & al. hypothesized that NF2-mutant Müller cells, by failing to constrain their growth may produce disorganized islands of cells anterior to the ILM (7). In addition, they explain the characteristic OCT appearance of flame-shape membranes, as the Müller cell processes climb the vertically oriented fibers of cortical vitreous, which insert perpendicular to the ILM (7). Analogically, in the 1990's Crawford JB observed in 2 patients' eyes proliferation of a glial material above the ILM. The ILM presented in one of them numerous interruptions (3). Those multiple breaks in the ILM, not only could allow cell growth into the vitreous, but could explain the OCT aspect of tuft lesions where the retinal nerve fibers or ganglion cells seem to evaginate outside the retina, repelling the vitreous without invading it. Yet, the few pathological examinations available, cannot corroborate this hypothesis.

In addition to contact cell inhibition loss, merlin interacts with several cell cycle proliferation pathways (Hippo, PI3K/Akt/mTOR, among others), and defective merlin causes constitutive pathway activation thought to promote tumorigenesis (24), though the precise mechanisms are not entirely clear due to merlin complex and distinct effects on intracellular signaling in different cellular lineages (25). This element might play a role in the retinal thickening in CHRRPE with minimal vitreous involvement.

Another contribution from these previous histological reports is to point out the neural nature of ERM. In fact, assuming their congenital origin could elicit the qualifier of hamartoma for them. An hamartoma is benign, focal and disorganized overgrowth of mature tissue elements within their native tissue (26). The first usage of the term hamartoma dates back to 1961 to

describe on histology a dark lesion in the posterior pole of an 11-year-old boy who underwent enucleation for melanoma suspicion (27). The lesion featured thickening of the ILM, architectural disorganization mostly predominant in the internal retinal layers, no clear-cut margins and abundant glial tissue (27). Then in 1973, Gass JD coined the expression “combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium”, reporting 7 fundus lesions mimicking uveal melanomas or retinoblastomas (28). None of them benefited histological examination, thus making the diagnosis mostly clinical with fundoscopy examination. Furthermore, in another phacomatosis, the tuberous sclerosis complex, diagnosis criteria include the presence of “retinal hamartomas”(29). They present as white to grey-yellow ovoid lesions, calcified or not, and called retinal astrocytic hamartomas due to the presence of well differentiated astrocytes on pathology (30).

We believe these facts may have contributed to both use of CHRRPE and hamartoma appellations to describe the same dark fundus lesions, as the term hamartoma alone has blurry contours.

On OCT examination, CHRRPE showed important disorganization of the internal retinal layers with folds above the outer plexiform layer, thickening of the ganglion cell layer and sometimes dense proliferation over the retina. Interestingly, the external retinal layers and the retinal pigment epithelium showed little or absent sign of architecture modification.

Our results are consistent with those of Chawla R & al. (31) where no involvement of the external retinal layers and pigment epithelium was found. Hence, they suggested that the nature of those lesions should be reevaluated.

In the light of those elements, we find consistent Schachat AP & al.’s statement who first suggest in 1984 that ERM and CHRRPE belonged to the same spectrum of diseases (32).

Our results must be nuanced by the range of the confidence interval, showing the lack of power of the study, due to the small sample of NF2 patients. Further studies will be needed to reevaluate the association between the phenotype of the NF2 and the presence of retinal and retinal interface lesions.

We think, the frequency may be slightly overestimated. Indeed, milder phenotype cases of NF2 tend to declare later in life and are more prone to have normal funduscopy and OCT examinations.

CONCLUSION

Our study, by depicting SD-OCT features of vitreoretinal and retinal abnormalities in a population of NF2 patients, brings 2 elements peculiarly worthy of interest. First, it shows that those abnormalities are more associated with a severe phenotype of the disease. As these abnormalities seem to appear very early in the course of the disease, we suggest this could represent a simple feature to distinguish patients who may benefit a closer follow-up. Secondly, it draws the contours of a continuum of vitreoretinal alterations starting from subtle epiretinal formation to dense intraretinal cellular proliferation. As a matter of fact, this could help refining the nosological framework of retinal hamartomas.

LEGENDS

Table 1. Patients' characteristics.

Figure 1. SD-OCT section (left eye) of a 57-year-old patient showing subtle epiretinal membrane in the temporal and interpapillary-macular regions (asterisks). Posterior vitreous separation has not occurred. A discrete retinal tuft is observed in the umbo (arrow).

Figure 2. SD-OCT sections of 4 patients showing various aspects of retinal tufts (arrows). A) SD-OCT section a 57-year-old patient showing a small elevation of the RNFL. B) SD-OCT section of an 18-year-old patient. C) SD-OCT section of a 38-year-old patient. D). SD-OCT section of a 26-year-old patient.

Figure 3. SD-OCT sections of 4 patients showing various aspects of flame-shape lesions (arrows). A) SD-OCT section a 20-year-old patient showing a thin flame-shape condensation with curled edges in the interpapillary-macular region (arrow) and focal thickening of the internal retinal layers nasally to the fovea corresponding to a small CHRRPE (asterisk). B) SD-OCT section of a 38-year-old patient. C) SD-OCT section of a 17-year-old patient. D). OS SD-OCT section of a 45-year-old patient featuring 2 dense flame-shape proliferations, of which, one appears partially in the scan disclosed.

Figure 4. SD-OCT sections of 3 patients showing various aspects of congenital hamartoma of retina and retinal pigmentary epithelium (asterisks). A) OD SD-OCT section a 20-year-old patient. B) OD SD-OCT section of a 16-year-old patient. C) OG SD-OCT section a 41-year-old patient.

RESUME

Objectif. La neurofibromatose de type 2 peut être source de morbidité invalidante à cause du développement de tumeurs multiples développées principalement aux dépens du système nerveux. Selon l'évolution de la maladie, 2 phénotypes principaux ont été décrits : un phénotype agressif : le phénotype Wishart, opposé à un phénotype plus modéré : le phénotype Gardner. Les manifestations oculaires de la neurofibromatose de type 2 comprennent notamment des anomalies de la rétine et de l'interface vitréo-rétinienne. Depuis les premières descriptions de ces résultats, il a été émis l'hypothèse que les anomalies rétinienues et vitréo-rétiniennes suggéreraient une évolution plus sévère de la maladie. Cependant, aucun rapport antérieur n'a corroboré cette hypothèse. Nous avons donc conçu une étude pour évaluer la corrélation entre la présence de ces anomalies et le phénotype de la maladie.

Méthodes. Les patients avec un diagnostic de neurofibromatose de type 2 suivis par le service de neurochirurgie de l'Hôpital de la Timone (Marseille, France), ont été soumis à une évaluation ophtalmologique détaillée pour rechercher des anomalies rétinienues et de l'interface vitréo-rétinienne. Selon l'âge au diagnostic de la maladie, les patients ont été classés en 2 groupes : le groupe au phénotype sévère s'ils avaient 20 ans ou moins au moment du diagnostic ou le groupe au phénotype modéré s'ils étaient plus âgés au moment du diagnostic.

Résultats. 17 patients ont été successivement inclus entre octobre 2020 et juillet 2021. 10 patients ont été classés dans le groupe phénotype sévère et 7 ont été classés dans le groupe phénotype modéré. Des anomalies rétinienues et vitréo-rétiniennes ont été retrouvées chez 9 patients du groupe à phénotype sévère contre 2 patients dans le groupe à phénotype modéré. Un test exact de Fisher a été réalisé. La présence d'anomalies rétinienues et vitréo-rétiniennes était statistiquement associée au groupe de phénotype sévère ($p < 0.035$, Odds ratio 17.3403 [IC 1.1529; 1165.3287]).

Conclusion. La présence d'anomalies rétinienues et vitréo-rétiniennes est associée à un phénotype sévère de la neurofibromatose de type 2 dans notre étude. Du fait que ces lésions

sont supposées être congénitales, cela pourrait représenter une caractéristique simple pour permettre de distinguer les patients qui pourraient bénéficier d'un suivi plus étroit.

INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 2 [NF2] est une maladie congénitale héréditaire autosomique dominante affectant 1 sur 25 000 à 40 000 naissances (1)(2). La NF2 est causée par la mutation du gène NF2, un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras long du chromosome 22, codant pour une protéine appelée Merlin, impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire. Du fait de la perte de fonction de la protéine, le dérèglement de la prolifération cellulaire conduit à la formation de multiples tumeurs développées au détriment des tissus dérivés de l'ectoderme, et plus particulièrement du système central et périphérique. Sur le plan ophtalmologique, la NF2 est connue pour provoquer un spectre bien défini d'anomalies : cataracte de type cortical ou sous-capsulaire postérieur le plus souvent, membranes épi-rétiniennes [MER], hamartome combiné de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien [CHRRPE] et méningiome de la gaine du nerf optique. Historiquement, 2 phénotypes principaux (3) de la maladie ont été décrits en fonction de l'âge d'apparition des premières tumeurs : le phénotype modéré Gardner où les tumeurs se développent à l'âge adulte, contre le phénotype sévère Wishart où l'apparition des tumeurs débute dans la période péri-pubertaire, provoquant une évolution plus sévère de la maladie avec une diminution de l'espérance de vie (4). Plus tard, la gravité de la maladie a été liée au type de mutation du gène NF2 (5). Cependant, un facteur de risque majeur de décès reste l'âge du diagnostic de la maladie et un seuil classique est de 20 ans pour distinguer une NF2 d'apparition précoce d'une NF2 d'apparition tardive (4). Des rapports antérieurs ont indiqué que les MER suggéreraient un phénotype sévère de la maladie (6)(7) et il a été démontré que la morbidité ophtalmologique était plus élevée dans le type génétique plus sévère de la maladie (8). Cependant, ces rapports consistent en des séries de cas avec un nombre limité de patients inclus. Le but de l'étude est de déterminer si les anomalies vitréo-rétiniennes et rétiniennes sont associées à un phénotype sévère de NF2. De plus, nous avons l'intention de décrire la prévalence et l'aspect à travers l'imagerie multimodale des anomalies rétiniennes et vitréo-rétiniennes dans une cohorte de patients NF2.

MÉTHODES

Dans cette étude de cohorte monocentrique observationnelle, nous avons successivement inclus les patients avec un diagnostic de NF2 suivis par le service de neurochirurgie de l'Hôpital de la Timone, Marseille, France. Le diagnostic de NF2 a été fait selon les critères retenus au moment du diagnostic : les critères de Manchester (9), puis les critères de diagnostic pédiatrique NF2 Baser Criteria (10) révisés en 2018 (11). Les patients ont été exclus s'ils ne répondaient pas aux critères diagnostiques les plus récents de la NF2 ou s'ils n'étaient pas disposés à participer à l'étude. Tous les patients ont été invités à passer un examen ophtalmologique dans le cadre de cette étude, comprenant une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, un examen du fond d'œil dilaté, un OCT et un examen d'OCT-angiographie. Les examens OCT ont été collectés avec un SD-OCT de haute définition : HD-OCT Cirrus modèle 6000, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA (modules *HD 21 lines* et *macular cube*) et OCT-angiographie (module AngioPlex, zone de balayage 6*6). Lorsque la réalisation de Cirrus OCT était impossible ou non disponible, nous avons utilisé l'OCT Spectralis (Heidelberg®, Allemagne). Les yeux pour lesquels l'examen OCT n'a pas pu être effectué en raison d'opacités cornéennes denses ont été exclus du dépistage rétinien. Toutes les images ont été revues par 2 ophtalmologistes spécialisés dans la rétine et si une anomalie vitréo-rétinienne ou rétinienne était présente, elle était classée selon des patterns remarquables retrouvés dans notre cohorte et ceux décrits dans les études précédentes. Une attention particulière dans le dossier médical de chaque patient a été réalisée pour rechercher la présence d'une mutation du gène NF2 et l'âge de début de la pathologie, déterminé en fonction d'une date d'intervention chirurgicale pour tumeur d'origine nerveuse ou de la première réunion pluridisciplinaire pour neurofibromatose de type 2. Nous avons effectué un test exact de Fisher pour rechercher une association entre la présence d'anomalies rétiniennes et les groupes d'apparition de la maladie. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Microsoft Excel a été utilisé pour compiler les données et exécuter le test. La conception de l'étude a été approuvée par le comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Marseille et était conforme aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Les consentements écrits des patients désireux de participer à l'étude ont été obtenus.

RÉSULTATS

D'octobre 2020 à juillet 2021, 19 patients atteints de NF2 admis dans le service de neurochirurgie de la Timone étaient éligibles pour participer à l'étude. 17 patients ont accepté de participer. 17 patients répondaient aux critères d'inclusion et 31 sur 34 yeux ont pu effectuer un examen approfondi. Chez 3 patients, l'accès du segment postérieur est possible sur un seul œil : 1 patient à cause d'une précédente énucléation et 2 patients à cause d'opacités cornéennes denses liées à une kératite neurotrophique et d'exposition, empêchant les examens du fond et de l'OCT.

Le sex-ratio était de 1,7 homme/femme. L'âge moyen au moment de l'examen était de 35,47 ans (extrêmes de 16 à 57 ans et écart type de 13,75 ans). Des anomalies de la rétine et de l'interface rétinienne ont été retrouvées chez 11 sur 17 patients (64,7 %), correspondant à 18 yeux.

Le tableau 1 résume la population.

Quatre catégories d'anomalies vitréorétiniennes et rétiniennes ont émergé :

- La première catégorie correspond aux membranes épirétiniennes simples où une subtile ligne hyperréflexive se situe entre la membrane limitante interne [MLI] et la hyaloïde postérieure. Comme dans les membranes idiopathiques ou secondaires apparaissant après une séparation postérieure du vitré, une inflammation, un traumatisme ou tout processus pathologique oculaire, la rétine pouvait être légèrement ondulée ou inchangée. La MER pouvait être partiellement attachée à la rétine. (Figure 1)
- La deuxième catégorie regroupe les « *Tufts* » ou lésions en touffe, où il existe une protrusion de la couche de fibres nerveuses rétiniennes [RNFL] à travers la MLI, au-dessus du plan rétinien. La réaction vitreuse en regard de ces lésions est nulle ou minime. (Figure 2)
- La troisième catégorie est représentée par les « *flame-shape* » qui sont des lésions pathognomoniques spiculées à bords recourbés se projetant vers le vitré prenant un aspect classique en forme de flamme. La densité de telles lésions allait de formations fines à peine plus denses que le vitré à d'épaisses ondulations, toutes deux rattachées à la rétine. Une

désorganisation architecturale minime, avec enroulement de la rétine autour de la membrane pouvait être observée. (Figure 3)

- La dernière catégorie est représentée par les hamartomes combiné de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien, tels que décrits au fond d'œil par Gass (- lésion gris foncé légèrement surélevée affectant la rétine, l'épithélium pigmentaire rétinien et le vitré environnant ; - expansion vers la périphérie ; - connexion à l'épithélium pigmentaire rétinien ; - entouré d'une rétine gris-blanc dense ; - montrant une compression de la surface interne ; - sans épithélium pigmentaire rétinien périphérique ni atrophie choroïdienne ; - pas de décollement de rétine, d'hémorragie, ni d'épanchement du vitré) (12). À l'examen OCT, ces lésions ont montré divers degrés d'altérations rétinienne : épaissement des couches rétinienne internes, contours fovéaux irréguliers, perte de la dépression fovéale ou encore un roulement de la rétine sur elle-même. (Illustration 4)

Un œil pouvait présenter une ou plusieurs lésions des différentes catégories précédentes.

Parmi les 18 yeux : 1 œil a été classé dans la première catégorie, 4 yeux avaient des touffes, 11 avaient une condensation en forme de flamme et 8 avaient un CHRRPE.

Les membranes simples et le CHRRPE pouvaient être reconnus au fond d'œil sans connaître le statut OCT du patient. Les lésions des deuxième et troisième catégories étaient difficilement identifiables au seul examen du fond d'œil en lampe à fente.

Dans notre étude, les patients atteints de NF2 présentant des anomalies rétinienne et vitréo-rétinienne avaient un risque plus élevé de présenter un phénotype sévère de NF2.

En effet, les anomalies vitréo-rétinienne étaient significativement associées à une apparition précoce de NF2, odds ratio 17,3403 [IC 1,1529 ; 1165.3287] valeur de p à 0,035.

10 patients sur 17 (58,8%) ont présenté une NF2 d'apparition précoce. Parmi ces 10 patients, 9 patients (90 %) présentaient des anomalies rétinienne et vitréo-rétinienne et 1 patient (10 %) n'avait aucun signe de telles anomalies.

Le groupe NF2 d'apparition tardive était composé de 7 patients (41,2 %). Parmi ces 7 patients 5 (71,4%) n'avaient pas d'anomalie rétinienne et vitréo-rétinienne et 2 (29,6%) présentaient ces anomalies.

4 patients avaient déjà été préalablement suivis dans le service d'ophtalmologie et il existait pour eux un suivi OCT s'échelonnant sur les 4 à 8 dernières années. Les lésions ont montré peu ou pas de signe d'évolution.

DISCUSSION

Datant des années 1990, plusieurs auteurs ont suggéré que les MER appartenaient au spectre de la NF2, après avoir trouvé dans différentes cohortes que 66,6% à 80% des patients NF2 (13)(14)(15) présentaient des caractéristiques de MER au fond d'œil.

Plus récemment, Waisberg & al. (16) ont été les premiers à évaluer par examen OCT la fréquence des anomalies rétiniennes et vitréo-rétiniennes et à les décrire dans une cohorte de 9 patients NF2. Ils ont trouvé 5 patients présentant une membrane et 3 patients parmi eux présentaient un hamartome, résultant en 55,6% de patients avec des anomalies rétiniennes et vitréo-rétiniennes.

Notre étude est la plus importante décrivant les résultats OCT chez les patients NF2, avec 64,7% des patients présentant des anomalies de la rétine et de son interface, corroborant les résultats précédents. En comparaison, ces anomalies étaient retrouvées à une fréquence semblable à celles des lésions cutanées (68 % des patients) ou des méningiomes (50 à 75 % des patients) (17) dans la NF2.

Dans notre cohorte, la présence d'anomalies rétiniennes et de son interface était statistiquement associée à une forme sévère de la maladie, définie par un âge de moins de 20 ans au moment du diagnostic, OR de 17,34 ($p < 0,05$). Comme nous n'avons pas pu trouver d'âge consensuel pour délimiter le groupe à début précoce avec un phénotype sévère de NF2 (forme Wishart), nous avons répété la même analyse en choisissant un âge de 25 ans au moment du diagnostic pour différencier la NF2 à début précoce et tardif. Cela n'a pas changé les résultats précédents car aucun de nos patients du groupe à début tardif n'a été diagnostiqué entre 20 et 25 ans.

En effet, de telles lésions rétiniennes et vitréo-rétiniennes semblent apparaître très tôt au cours de la maladie : Ruggieri & al. dans une série de cas de 3 patients atteints de NF2 avec un début de la maladie avant l'âge de 1 an, ont trouvé des anomalies de la rétine et son interface chez chacun d'eux au cours du quatrième premier mois de vie (18). Dans notre cohorte, 4 patients ont eu un suivi OCT de 4 à 8 ans. Tous appartenaient au groupe sévère et remarquablement, les lésions chez chaque patient sont restées stables dans le temps. Ces éléments suggèrent que les lésions vitréo-rétiniennes de la NF2 seraient congénitales et non

ou peu évolutives, comme cela avait déjà été spéculé (15)(16). Dans l'idée, ces anomalies seraient un marqueur d'une maladie grave, où la rétine agirait comme le reflet d'un système nerveux plus enclin à développer de multiples tumeurs.

Sur le plan histologique, des cellules de nature gliale ont d'abord été observées dans une MER associée à la NF2 (13). Plus tard, McLaughlin et al. ont trouvé dans l'œil d'un patient NF2 un mélange de cellules de Müller et d'astrocytes composant une MER (19). Les cellules de Müller s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine neurale assurant le rôle de support. En tant que cellules polarisées, leurs extensions au-dessus de la couche de fibres nerveuses rétinienne contribuent à la formation de la membrane limitante interne dont un de ses rôles serait d'empêcher la migration des cellules dans le vitré (19). La protéine merlin codée par le gène NF2 a un effet suppresseur de tumeur par interaction avec les protéines de la membrane cellulaire, les effecteurs intracellulaires et le noyau (20). Au niveau de la membrane plasmique, la protéine merlin favorise l'arrêt de la prolifération cellulaire par inhibition de contact en se liant avec le CD44, un récepteur reconnu d'adhésion cellule-cellule et cellule-substrat ; et est le principal récepteur de l'hyaluronane ou acide hyaluronique (21), qui est particulièrement abondant dans le vitré et plus encore dans le vitré cortical (22)(23). De là, Sisk RA & al. ont émis l'hypothèse que les cellules de Müller mutantes NF2, en ne contrôlant pas leur croissance, pourraient produire des îlots de cellules désorganisées antérieurs à la MLI (7). De plus, ils expliquent l'aspect OCT caractéristique des membranes en forme de flamme, par le fait que les processus des cellules de Müller escaladeraient les fibres du vitré cortical qui s'insèrent perpendiculairement à la MLI et sont orientées verticalement (7). Analogiquement, dans les années 1990, Crawford JB a observé dans les yeux de 2 patients la prolifération d'un matériau glial au-dessus de la MLI. La MLI présentait chez l'un des patients de nombreuses interruptions (3). Ces multiples ruptures de l'ILM pourraient non seulement autoriser la croissance des cellules dans le vitré, mais pourraient également expliquer l'aspect OCT des lésions touffues où les fibres nerveuses rétinienne et cellules ganglionnaires semblent s'invaginer à l'extérieur de la rétine, repoussant le vitré sans l'envahir. Toutefois, le peu d'examen d'histopathologie disponibles ne permettent pas d'affirmer cette hypothèse. En plus du contrôle du cycle cellulaire par inhibition de contact, la protéine merlin interagit avec plusieurs voies de prolifération du cycle cellulaire (Hippo, PI3K/Akt/mTOR, entre autres), et une protéine merlin défectueuse provoque une activation constitutive de ces voies,

responsable d'une promotion de la tumorigenèse (24). Les mécanismes précis ne sont pas tout à fait clairs en raison de la complexité de la protéine Merlin et de ses effets distincts sur la signalisation intracellulaire dans différentes lignées cellulaires (25). C'est cet élément de physiopathologie qui pourrait jouer un rôle dans l'épaississement rétinien retrouvé dans les CHRRPE où l'implication du vitré est minimale.

Une autre contribution de ces précédents rapports histologiques est de souligner la nature neuronale des MER. S'il s'avère, comme cela est supposé, que ces membranes ont une origine congénitale, cela pourrait leur faire valoir le qualificatif d'hamartome. En effet, un hamartome est une prolifération bénigne, focale et désorganisée d'éléments tissulaires matures dans leur tissu natif (26). La première utilisation du terme hamartome remonte à 1961 pour décrire en histologie une lésion sombre du pôle postérieur d'un garçon de 11 ans ayant subi une énucléation pour suspicion de mélanome (27). La lésion présentait en histologie un épaississement de la MLI, une désorganisation architecturale principalement prédominante dans les couches internes de la rétine, pas de marges nettes et un tissu glial abondant (27). Puis, en 1973, Gass JD a été le premier à employer l'expression « hamartome combiné de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien », rapportant 7 lésions du fond d'œil mimant des mélanomes de l'uvée ou des rétinoblastomes (28). Aucun d'entre eux n'a bénéficié d'un examen histologique, rendant ainsi le diagnostic majoritairement clinique par l'examen du fond d'œil. Par ailleurs, dans une autre phacomatose - la sclérose tubéreuse de Bourneville - les critères diagnostiques incluent la présence « d'hamartomes rétiniens » (29). Ces hamartomes se présentent sous la forme de lésions ovoïdes blanches à gris-jaune, calcifiées ou non, et appelées hamartomes astrocytaires rétiniens en raison de la présence d'astrocytes bien différenciés en histologie (30).

Nous pensons que ces tous ces éléments peuvent avoir contribué à l'utilisation concomitantes des appellations CHRRPE et hamartome pour décrire les mêmes lésions sombres du fond d'œil, car les contours du terme hamartome sont flous.

À l'examen OCT, le CHRRPE a montré une désorganisation importante des couches internes de la rétine avec des plis au-dessus de la couche plexiforme externe, un épaississement de la couche de cellules ganglionnaires et parfois la présence d'une prolifération dense sur la rétine.

Fait intéressant, les couches rétinienne externe et l'épithélium pigmentaire rétinien ont montré peu ou pas de signe de modification de l'architecture.

Nos résultats sont cohérents avec ceux de Chawla R & al. (31) qui dans une série de CHRRPE n'ont pas relevé d'atteinte des couches rétinienne externe et de l'épithélium pigmentaire à l'OCT. Par conséquent, ils ont suggéré que la nature de ces lésions devrait être réévaluée.

À la lumière de ces éléments, nous trouvons la déclaration cohérente de Schachat AP & al. qui suggéraient pour la première fois en 1984 que les MER et le CHRRPE appartenaient au même spectre pathologique dans la NF2 (32).

Nos résultats doivent être nuancés par l'étendue de l'intervalle de confiance, montrant le manque de puissance de l'étude, dû au petit échantillon de patients NF2. D'autres études seront nécessaires pour réévaluer l'association entre le phénotype de la NF2 et la présence de lésions de la rétine et de son interface.

Nous pensons que la fréquence a pu être légèrement surestimée. En effet, les cas de phénotype plus léger de NF2 ont tendance à se déclarer plus tard dans la vie et ont plus souvent un examen ophtalmologique normal, entraînant plus volontiers un biais vers la surreprésentation des membranes dans notre cohorte.

CONCLUSION

Notre étude, en décrivant les caractéristiques SD-OCT des anomalies vitréo-rétiniennes et rétinienne dans une population de patients NF2, apporte 2 éléments particulièrement dignes d'intérêt. Premièrement, elle montre que ces anomalies sont davantage associées à un phénotype sévère de la maladie. Comme ces anomalies semblent apparaître très tôt dans l'évolution de la maladie, nous suggérons que cela pourrait représenter une caractéristique simple pour distinguer les patients qui pourraient bénéficier d'un suivi plus étroit. Deuxièmement, elle dessine les contours d'un continuum d'altérations rétinienne et de son interface allant de la formation épirétinienne simple à une prolifération cellulaire intrarétinienne dense. Ainsi, cela pourrait aider à affiner le cadre nosologique des hamartomes rétiens.

LÉGENDES

Tableau 1. Caractéristiques des patients.

Figure 1. Coupe SD-OCT (œil gauche) d'un patient de 57 ans montrant une membrane épirétinienne simple dans les régions temporale et interpapillaire-maculaire (astérisques). Il n'y a pas eu de séparation postérieure du vitré. Une touffe rétinienne discrète est observée dans l'umbo (flèche).

Figure 2. Coupes SD-OCT de 4 patients montrant divers aspects de touffes rétiniennes (flèches). A) Coupe SD-OCT d'un patient de 57 ans montrant une petite protrusion de la couche des fibres nerveuses rétiniennes. B) Coupe SD-OCT d'un patient de 18 ans. C) Coupe SD-OCT d'un patient de 38 ans. D). Coupe SD-OCT d'un patient de 26 ans.

Figure 3. Coupes SD-OCT de 4 patients montrant divers aspects des lésions en forme de flamme (flèches). A) Coupe SD-OCT d'un patient de 20 ans montrant une fine condensation en forme de flamme avec des bords recourbés dans la région interpapillo-maculaire (flèche) et un épaissement focal des couches rétiniennes internes nasales à la fovéa correspondant à une petite CHRRPE (astérisque). B) Coupe SD-OCT d'un patient de 38 ans. C) Coupe SD-OCT d'un patient de 17 ans. D). Coupe OS SD-OCT d'un patient de 45 ans présentant 2 proliférations denses en forme de flamme, dont une apparaît partiellement sur le scan divulgué.

Figure 4. Coupes SD-OCT de 3 patients montrant divers aspects de l'hamartome congénital de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien (astérisques). A) Coupe OD SD-OCT d'un patient de 20 ans. B) Coupe OD SD-OCT d'un patient de 16 ans. C) Coupe OG SD-OCT d'un patient de 41 ans.

REFERENCES

1. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet.* déc 1992;29(12):841-6.
2. Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* janv 2005;26(1):93-7.
3. Ruggieri M, Praticò AD, Evans DG. Diagnosis, Management, and New Therapeutic Options in Childhood Neurofibromatosis Type 2 and Related Forms. *Semin Pediatr Neurol.* déc 2015;22(4):240-58.
4. Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, Joe H, Wallace AJ, Ramsden RT, et al. Predictors of the Risk of Mortality in Neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet.* oct 2002;71(4):715-23.
5. Baser ME, Kuramoto L, Joe H, Friedman JM, Wallace AJ, Gillespie JE, et al. Genotype-Phenotype Correlations for Nervous System Tumors in Neurofibromatosis 2: A Population-Based Study. *Am J Hum Genet.* 1 août 2004;75(2):231-9.
6. Discussion of JB Crawford and MI Kaiser-Kupfer in Meyers SM, Gutman FA, Kaye LD, Rothner AD. Retinal changes associated with neurofibromatosis 2. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1995;93:245-57.
7. Sisk RA, Berrocal AM, Scheffler AC, Dubovy SR, Bauer MS. Epiretinal membranes indicate a severe phenotype of neurofibromatosis type 2. *Retina Phila Pa.* avr 2010;30(4 Suppl):S51-58.
8. Painter SL, Sipkova Z, Emmanouil B, Halliday D, Parry A, Elston JS. Neurofibromatosis Type 2-Related Eye Disease Correlated With Genetic Severity Type. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* mars 2019;39(1):44-9.
9. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* août 1992;84(304):603-18.
10. Baser ME, Friedman JM, Joe H, Shenton A, Wallace AJ, Ramsden RT, et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med.* juin

2011;13(6):576-81.

11. Evans DG, King AT, Bowers NL, Tobi S, Wallace AJ, Perry M, et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med*. 21(7):1525-33.
12. Jd G. Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. *Eye Lond Engl*. 1989;3 (Pt 1).
13. Kaye LD, Rothner AD, Beauchamp GR, Meyers SM, Estes ML. Ocular findings associated with neurofibromatosis type II. *Ophthalmology*. sept 1992;99(9):1424-9.
14. Landau K, Yaşargil GM. Ocular fundus in neurofibromatosis type 2. *Br J Ophthalmol*. oct 1993;77(10):646-9.
15. Meyers SM, Gutman FA, Kaye LD, Rothner AD. Retinal changes associated with neurofibromatosis 2. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:245-57.
16. Waisberg V, Rodrigues LOC, Nehemy MB, Frasson M, Miranda DM de. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in Neurofibromatosis Type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 juill 2016;57(9):OCT262-7.
17. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2: Presentation, Major Complications, and Management, With a Focus on the Pediatric Age Group. *J Child Neurol*. 1 janv 2017;32(1):9-22.
18. Ruggieri M, Gabriele AL, Polizzi A, Salpietro V, Nicita F, Pavone P, et al. Natural history of neurofibromatosis type 2 with onset before the age of 1 year. *Neurogenetics*. mai 2013;14(2):89-98.
19. McLaughlin ME, Pepin SM, MacCollin M, Choopong P, Lessell S. Ocular Pathologic Findings of Neurofibromatosis Type 2. *Arch Ophthalmol*. 1 mars 2007;125(3):389-94.
20. Cooper J, Giancotti FG. Molecular insights into NF2/Merlin tumor suppressor function. *FEBS Lett*. 19 août 2014;588(16):2743-52.
21. Petrilli AM, Fernández-Valle C. Role of Merlin/NF2 Inactivation in Tumor Biology. *Oncogene*. 4 févr 2016;35(5):537-48.
22. Bos KJ, Holmes DF, Meadows RS, Kadler KE, McLeod D, Bishop PN. Collagen fibril organisation in mammalian vitreous by freeze etch/rotary shadowing electron microscopy. *Micron*. 1 avr 2001;32(3):301-6.
23. del Amo EM, Rimpelä A-K, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*. 1 mars 2017;57:134-85.

24. Lee S, Karas PJ, Hadley CC, Bayley V JC, Khan AB, Jalali A, et al. The Role of Merlin/NF2 Loss in Meningioma Biology. *Cancers*. 24 oct 2019;11(11):1633.
25. Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, Santagata S. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2020;139(4):643-65.
26. Combined Hamartoma of Retina and Retinal Pigment Epithelium - EyeWiki [Internet]. Disponible sur:
https://eyewiki.aao.org/Combined_Hamartoma_of_Retina_and_Retinal_Pigment_Epithelium
27. Cardell BS, Starbuck MJ. JUXTAPAPILLARY HAMARTOMA OF RETINA*. *Br J Ophthalmol*. oct 1961;45(10):672-7.
28. Gass JD. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1 janv 1973;71:171-83; discussions 184-5.
29. Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. oct 2013;49(4):243-54.
30. Shields JA, Shields CL. Glial tumors of the retina. The 2009 King Khaled Memorial Lecture. *Saudi J Ophthalmol*. 1 oct 2009;23(3):197-201.
31. Chawla R, Kumar V, Tripathy K, Kumar A, Venkatesh P, Shaikh F, et al. Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium: An Optical Coherence Tomography-Based Reappraisal. *Am J Ophthalmol*. sept 2017;181:88-96.
32. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, Sanborn GE, Weingeist TA, Valenzuela RE, et al. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology*. déc 1984;91(12):1609-15.

Patient characteristics	Early Onset Group (N=10)	Late Onset Group (N=7)	All (N=17)
Sex			
- Male	6 (60%)	4 (57,14%)	10 (58,82%)
- Female	4 (40%)	3 (42,86%)	7 (41,17%)
Age in years (mean ; SD)	28,73 ; 11,96	47,14 ; 5,73	35,47 ; 13,75
Identified mutation (n)	6 positive (60%) 1 negative (10%) 3 no analysis found (30%)	3 positive (42,86%) 2 negative (28,57%) 3 no analysis found (42,86%)	9 positive (52,94%) 3 negative (17,65%) 6 non analysis found (35,29%)
Bilateral acoustic neurinoma	10 (100%)	6 (85,71%)	16 (94,11%)
Strabismus	2 (20%)	0	2 (11,76%)
Corneal opacities	2 (20%)	0	2 (11,76%)
Cataract	10 eyes – 6 patients (60%)	0	10 eyes – 6 patients (35,29%)
Retinal and vitreo-retinal abnormalities	9 (90%)	2 (28,57%)	11 (64,7%)

Table 1. Patients’ characteristics.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

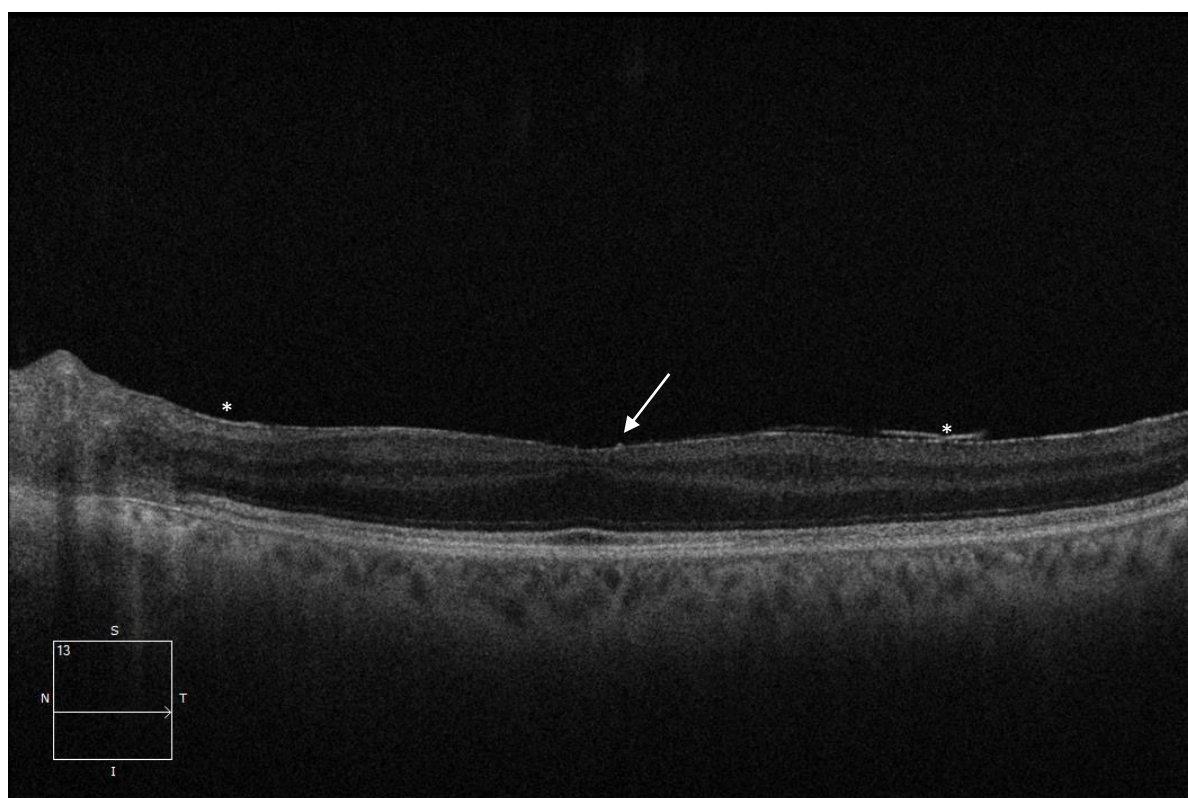


Figure 1. SD-OCT section (left eye) of a 57-year-old patient showing subtle epiretinal membrane in the temporal and interpapillary-macular regions (asterisks). Posterior vitreous separation has not occurred. A discrete retinal tuft is observed in the umbo (arrow).

Figure 1. Coupe SD-OCT (œil gauche) d'un patient de 57 ans montrant une membrane épirétinienne simple dans les régions temporale et interpapillaire-maculaire (astérisques). Le décollement postérieur du vitré n'a pas eu lieu. Une touffe rétinienne discrète est observée dans l'umbo (flèche).

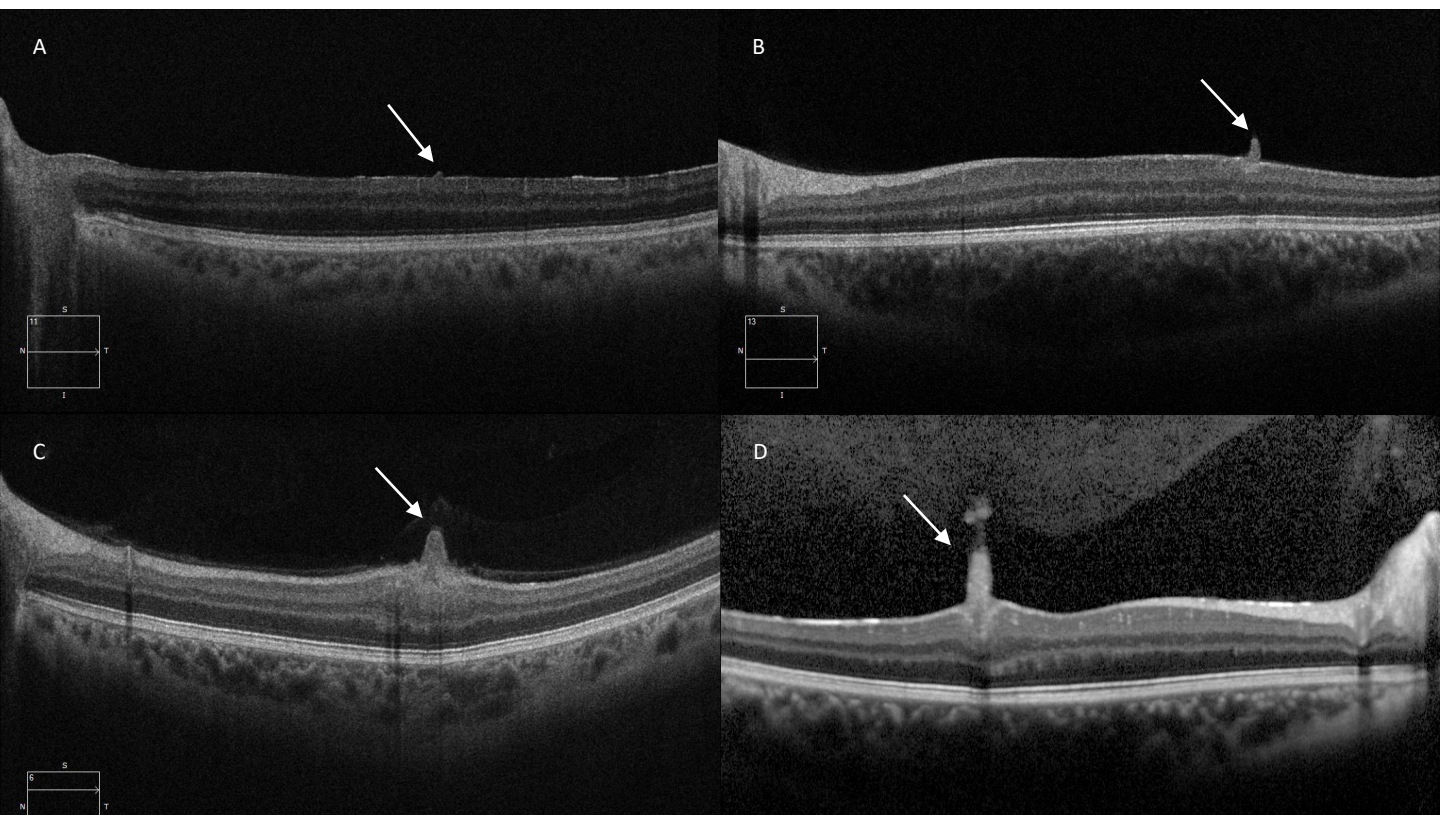


Figure 2. SD-OCT sections of 4 patients showing various aspects of retinal tufts (arrows). A) SD-OCT section a 57-year-old patient showing a small elevation of the RNFL. B) SD-OCT section of an 18-year-old patient. C) SD-OCT section of a 38-year-old patient. D). SD-OCT section of a 26-year-old patient.

Figure 2. Coupes SD-OCT de 4 patients montrant divers aspects de touffes réiniennes (flèches). A) Coupe SD-OCT d'un patient de 57 ans montrant une petite protrusion de la couche des fibres nerveuses réiniennes. B) Coupe SD-OCT d'un patient de 18 ans. C) Coupe SD-OCT d'un patient de 38 ans. D). Coupe SD-OCT d'un patient de 26 ans.

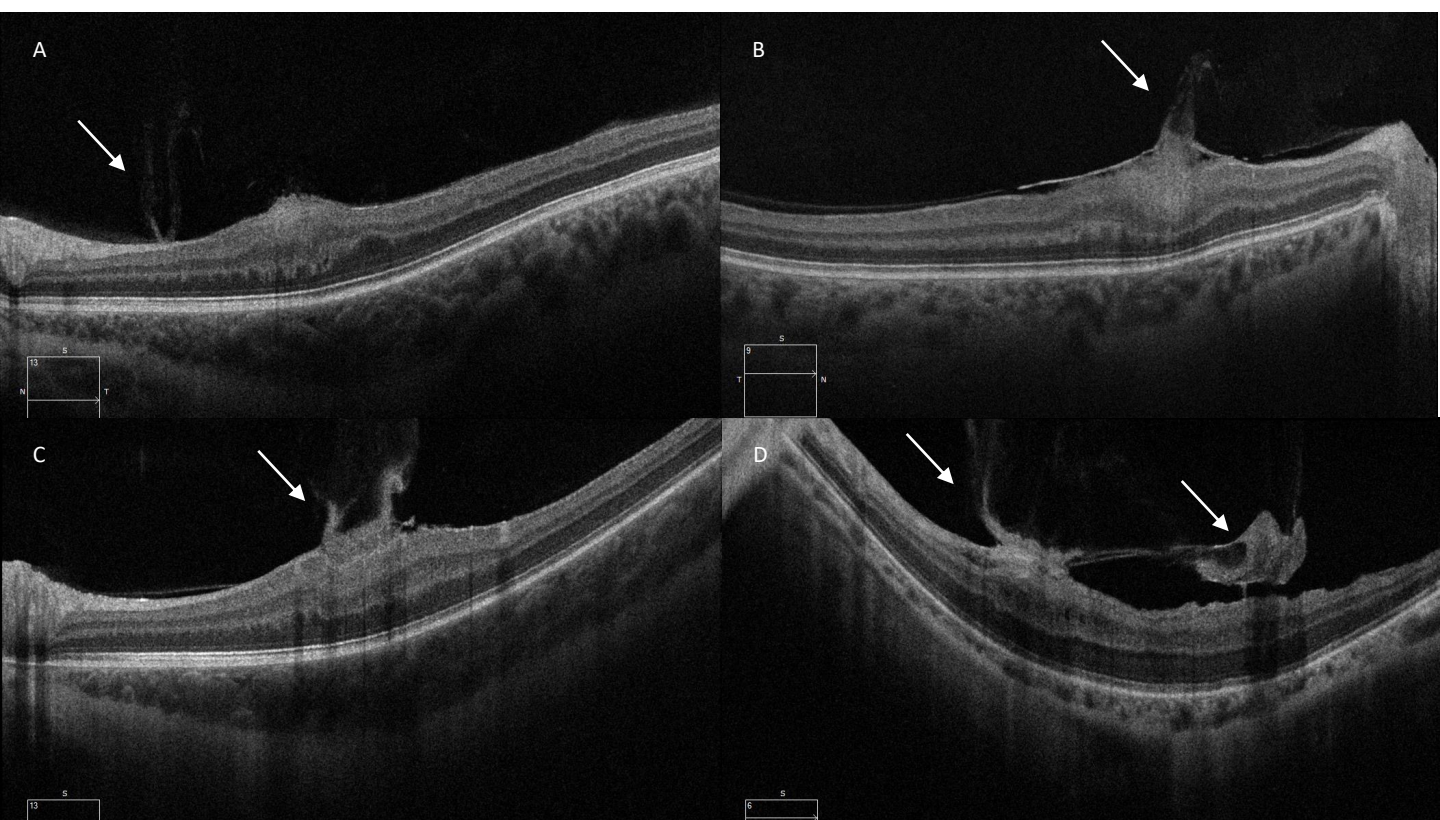


Figure 3. SD-OCT sections of 4 patients showing various aspects of flame-shape lesions (arrows). A) SD-OCT section a 20-year-old patient showing a thin flame-shape condensation with curled edges in the interpapillary-macular region (arrow) and focal thickening of the internal retinal layers nasally to the fovea corresponding to a small CHRRPE (asterisk). B) SD-OCT section of a 38-year-old patient. C) SD-OCT section of a 17-year-old patient. D). OS SD-OCT section of a 45-year-old patient featuring 2 dense flame-shape proliferations, of which, one appears partially in the scan disclosed.

Figure 3. Coupes SD-OCT de 4 patients montrant divers aspects des lésions en forme de flamme (flèches). A) Coupe SD-OCT d'un patient de 20 ans montrant une fine condensation en forme de flamme avec des bords recourbés dans la région interpapillo-maculaire (flèche) et un épaissement focal des couches rétinienne internes nasales à la fovéa correspondant à une petite CHRRPE (astérisque). B) Coupe SD-OCT d'un patient de 38 ans. C) Coupe SD-OCT d'un patient de 17 ans. D). Coupe OS SD-OCT d'un patient de 45 ans présentant 2 proliférations denses en forme de flamme, dont une apparaît partiellement sur le scan publié.

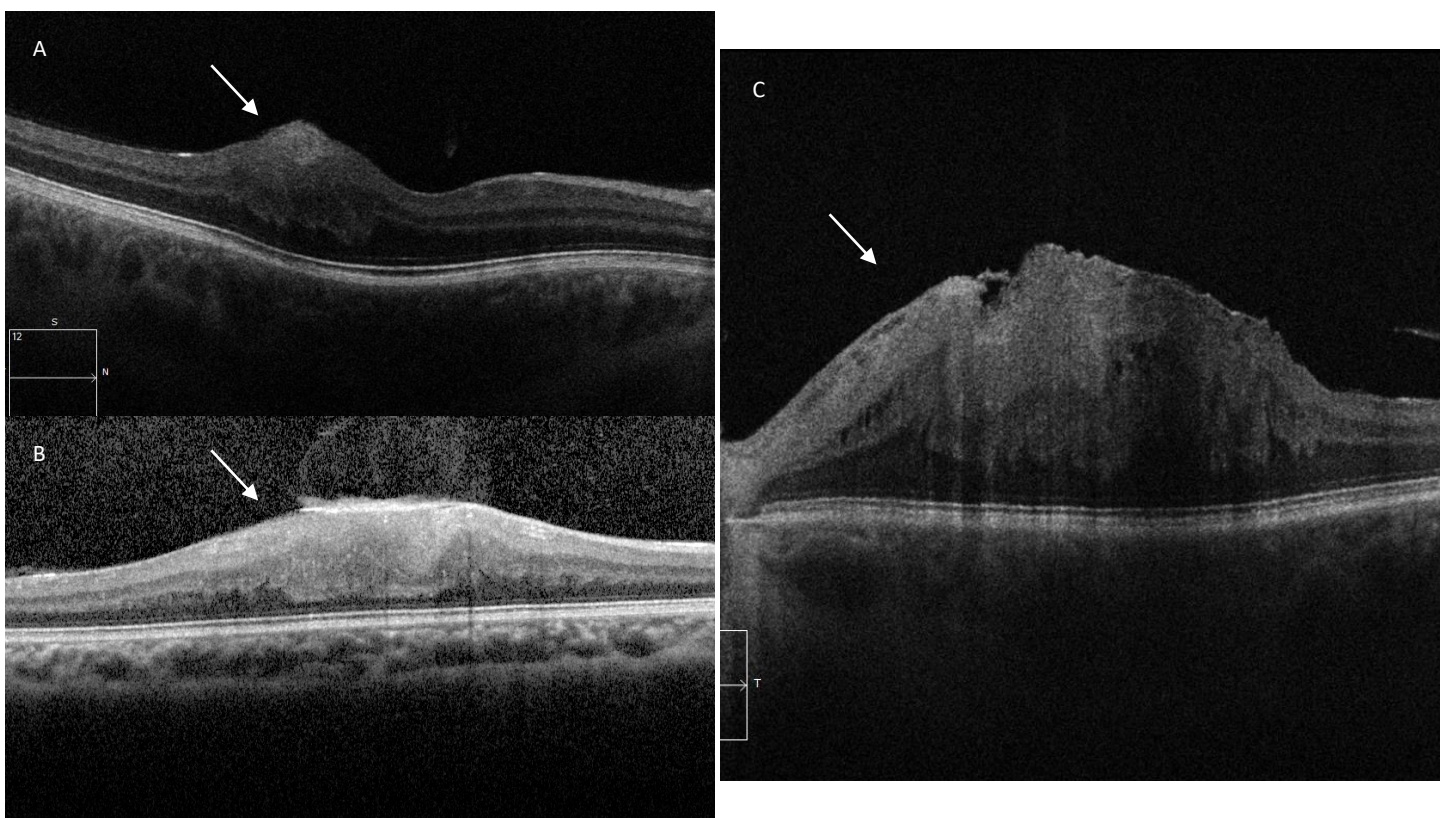


Figure 4. SD-OCT sections of 3 patients showing various aspects of congenital hamartoma of retina and retinal pigmentary epithelium (asterisks). A) OD SD-OCT section a 20-year-old patient. B) OD SD-OCT section of a 16-year-old patient. C) OG SD-OCT section a 41-year-old patient.

Figure 4. Coupes SD-OCT de 3 patients montrant divers aspects de l'hamartome congénital de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien (astérisques). A) Coupe OD SD-OCT d'un patient de 20 ans. B) Coupe OD SD-OCT d'un patient de 16 ans. C) Coupe OG SD-OCT d'un patient de 41 ans.