

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Haplo-insuffisance du gène *SF3B2* révélée par une microsomie crâniofaciale
à présentation atypique : à propos d'un cas clinique**

Présentée et soutenue publiquement le 29/09/2025 à 18h00
au *Pôle Formation*
par **Antoine OCTAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gwenaël RAOUL

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ludovic LAUWERS

Madame la Docteure Sandrine TOUZET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Joël FERRI

Service de chirurgie maxillo-faciale, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LIENS D'INTÉRÊTS

Aucun lien d'intérêt n'est à déclarer.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AESH : accompagnement d'élèves en situation de handicap

ARN : acide ribonucléique

ATM : articulation temporo-mandibulaire

AVS : auxiliaire de vie scolaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMP : centre médico-psychologique

CMPP : centre médico-psycho-pédagogique

HAS : Haute Autorité de Santé

ICHOM : International Consortium for Health Outcomes Measurement

IMC : indice de masse corporelle

IME : institut médico-éducatif

MCF : microsomie crâniofaciale

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

OAVS : spectre oculo-auriculo-vertébral

ORL : oto-rhino-laryngologiste

PMA : procréation médicalement assistée

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PPS : projet personnalisé de scolarisation

QI : quotient intellectuel

SF3B : Splicing Factor 3B

SF3B2 : Splicing Factor 3B subunit 2

snRNP U2 : small nuclear ribonucleoprotein U2

ULIS : unités localisées pour l'inclusion scolaire

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	7
ABSTRACT	9
INTRODUCTION	11
DISCUSSION	16
CONCLUSION	24
BIBLIOGRAPHIE	26
ANNEXE	29
Abstract.....	30
Glossary.....	31
Abbreviations	31
Keywords.....	31
Introduction	31
Observation.....	32
Discussion.....	33
Conclusion	35
Declaration of generative AI in scientific writing	36
Ethics approval	36
Consent for publication	36
Funding	36
Declaration of competing interest	36
Authors' contributions	36
References.....	37
Figures.....	38

RÉSUMÉ

Contexte : La microsomie crâniofaciale (MCF) est une malformation congénitale rare, caractérisée par une hypoplasie des structures dérivées du premier et parfois du deuxième arc pharyngé. Elle constitue la deuxième anomalie crâniofaciale congénitale la plus fréquente après les fentes labio-palatines. Si son étiologie demeure le plus souvent multifactorielle, des formes monogéniques ont récemment été identifiées, en particulier des variants pathogènes du gène *SF3B2* (*Splicing Factor 3B subunit 2*), codant une sous-unité constitutive du complexe SF3B (*Splicing Factor 3B*) du spliceosome, actuellement considérée comme la cause génétique la plus fréquemment rapportée de MCF.

Méthode : Nous rapportons l'observation clinique, radiologique, génétique et chirurgicale d'un patient atteint de MCF, pris en charge au service de chirurgie maxillo-faciale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Les anomalies morphologiques ont été décrites et la variation génétique a été identifiée par séquençage du génome en trio.

Résultats : Le patient présentait une hypoplasie mandibulaire droite avec une malocclusion de classe III, des anomalies auriculaires externes bilatérales associées à des appendices pré-auriculaires, ainsi qu'une fente orale latérale. Des manifestations atypiques étaient également observées, incluant une camptodactylie digitale progressive et une densité osseuse maxillo-mandibulaire particulièrement faible, ayant nécessité une adaptation du protocole chirurgical. Le séquençage génétique a mis en évidence une délétion hétérozygote inédite de 6380 paires de bases du gène *SF3B2*, absente des bases de données populationnelles et classée comme probablement pathogène. La prise en charge a reposé sur une surveillance multidisciplinaire et une correction chirurgicale des anomalies faciales.

Conclusion : Ce cas illustre l'intérêt des investigations génétiques dans la MCF, ayant permis dans notre cas d'identifier une nouvelle variation pathogène de *SF3B2*. Au-delà de l'apport diagnostique, ces résultats contribuent à enrichir la compréhension des mécanismes

moléculaires sous-jacents et à élargir les connaissances sur le spectre phénotypique des variants de *SF3B2*. Ils orientent également le conseil génétique et soulignent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire, intégrant chirurgiens, généticiens et autres spécialistes.

ABSTRACT

Background: Craniofacial microsomia (CFM) is a rare congenital malformation characterized by hypoplasia of the structures derived from the first and sometimes the second pharyngeal arch. It is the second most common congenital craniofacial anomaly after cleft lip and palate. While its etiology most often remains multifactorial, monogenic forms have recently been identified, particularly pathogenic variants of the *SF3B2* (*Splicing Factor 3B subunit 2*) gene, encoding a constitutive subunit of the SF3B (Splicing Factor 3B) spliceosome complex, currently considered the most frequently reported genetic cause of CFM.

Method: We report the clinical, radiological, genetic, and surgical observation of a patient with CFM, managed in the department of maxillofacial surgery at Lille University Hospital. Morphological anomalies were described, and the genetic variant was identified by trio-based whole genome sequencing.

Results: The patient presented with right mandibular hypoplasia with class III malocclusion, bilateral external auricular anomalies associated with preauricular tags, and a lateral oral cleft. Atypical features were also observed, including progressive digital camptodactyly and particularly low maxillomandibular bone density, requiring adaptation of the surgical protocol. Genetic sequencing revealed a novel heterozygous deletion of 6,380 base pairs in the *SF3B2* gene, absent from population databases and classified as likely pathogenic. Management relied on multidisciplinary follow-up and surgical correction of the facial anomalies.

Conclusion: This case highlights the value of genetic investigations in CFM, which in our case enabled the identification of a novel pathogenic *SF3B2* variant. Beyond the diagnostic contribution, these results enhance the understanding of underlying molecular mechanisms and broaden knowledge of the phenotypic spectrum associated with *SF3B2* variants. They also guide genetic counseling and emphasize the importance of multidisciplinary

management involving surgeons, geneticists, and other specialists.

INTRODUCTION

La microsomie crâniofaciale (MCF) regroupe un ensemble hétérogène d'anomalies congénitales, liées à une hypoplasie des dérivés des premiers et seconds arcs pharyngés [1]. Historiquement, la description la plus largement reconnue est celle de Maurice Goldenhar en 1952, rapportant une série de cas associant dermoïdes épibulbaires, appendices auriculaires et anomalies vertébrales [2]. Ce tableau, initialement centré sur des atteintes oculo-auriculaires, a ensuite été élargi par d'autres auteurs, intégrant notamment l'hypoplasie mandibulaire et les malformations dérivées du premier arc pharyngé, justifiant les appellations ultérieures de spectre oculo-auriculo-vertébral (OAVS) et de MCF. Dans la littérature, les termes "OAVS", "MCF", "microsomie hémifaciale", "syndrome de Goldenhar", "syndrome du premier et deuxième arc", "dysostose otomandibulaire", "dysplasie faciale latérale" ou "syndrome facio-auriculo-vertébral" sont souvent employés comme synonymes. L'ensemble de ces appellations est actuellement considéré comme reflétant les différentes expressions d'un même spectre phénotypique. Les recommandations européennes récentes préconisent d'adopter exclusivement le terme "MCF" et de ne plus recourir aux autres dénominations [3].

La MCF correspond à une hypoplasie faciale, le plus souvent unilatérale ($\approx 90\%$ des cas), touchant les structures dérivées du premier, et parfois du deuxième, arc pharyngé. Sa prévalence est estimée entre 1/3000 et 1/5000 naissances vivantes, avec une légère prédominance masculine, ce qui en fait la deuxième anomalie crâniofaciale congénitale la plus fréquente après les fentes labio-palatines. Le spectre phénotypique est large, allant de formes discrètes, limitées à des anomalies auriculaires ou une asymétrie faciale modérée, à des formes sévères associant une hypoplasie mandibulaire majeure, une atteinte maxillaire, zygomatique, orbitaire et de la base du crâne, des malformations complexes de l'oreille externe et moyenne, des fibro-enchondromes pré-auriculaires, des anomalies oculaires et de leurs annexes, des anomalies dentaires, des fentes labio-alvéolo-palatines, des

macrostomies par fentes orales latérales, des atteintes des nerfs crâniens, une surdité, ainsi qu'une hypoplasie des tissus mous ou de la musculature faciale. Des malformations extracrâniennes peuvent également être observées, touchant notamment le système nerveux central, le cœur, les reins, les membres ou la colonne v tr brale [1,4].

Historiquement, la MCF ne disposait d'aucun critère diagnostique formel et consensuel. Le diagnostic reposait le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques et sur l'exclusion de diagnostics différentiels tels que le syndrome de Treacher Collins, le syndrome de Townes-Brocks, le syndrome de Parry-Romberg, le syndrome de Nager, le syndrome de Miller, la dysostose mandibulo-faciale avec microcéphalie, la myohyperplasie hémifaciale, le syndrome CHARGE, le syndrome auriculo-condyla re, le syndrome de Bixler, le syndrome branchio-oto-rénal, le syndrome branchio-oculo-facial, le syndrome oculo-auriculo-frontal-nasal ou les fentes faciales de Tessier isolées. Depuis 2020 [3], les recommandations européennes préconisent de baser le diagnostic sur les critères établis par the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) (figure 1) [5], définissant la MCF par la présence de deux critères majeurs, ou d'un critère majeur associé à un critère mineur, ou d'au moins trois critères mineurs, après exclusion des diagnostics différentiels suscités. Les critères majeurs comprennent l'hypoplasie mandibulaire, la microtie, l'hypoplasie orbitaire ou faciale et l'asymétrie des mouvements faciaux. Les critères mineurs comprennent le déficit des tissus mous faciaux, les appendices pré-auriculaires, la macrostomie, les fentes, les dermo ides épibulbaires et les hémi-vertèbres.

Le système de classification le plus utilisé est l'OMENS+ (Orbit, Mandible, Ear, Nerve, Soft tissue), initialement décrit en 1991 [6] par Vento, LaBrie et Mulliken, puis élargi en 1995 [7] par la même équipe afin d'inclure l'analyse des anomalies extracr niofaciales (figure 2). Cette version modifiée permet ainsi de prendre en compte les atteintes extracrâniennes, notamment les anomalies v tr brales, cardiaques, rénales, des membres, du système nerveux central ou autres malformations systémiques.

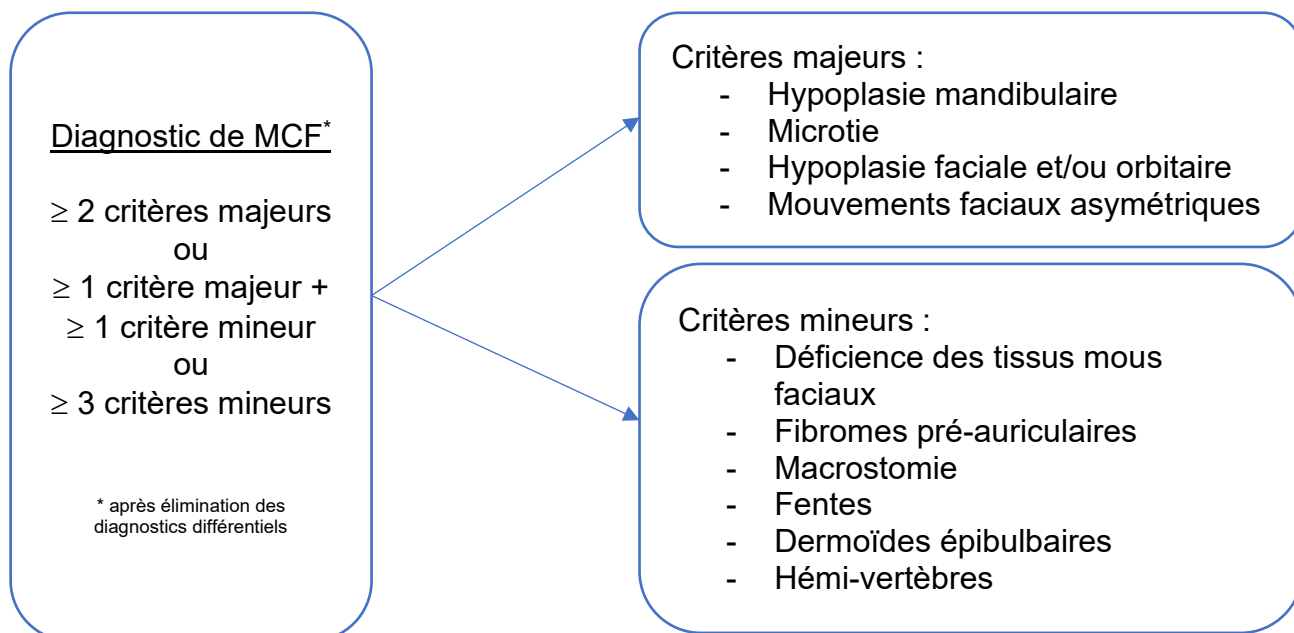


Figure 1 : Critères diagnostiques de la MCF selon l'ICHOM.

Classification O.M.E.N.S+

Orbites (O)

- O0 : normales
- O1 : tailles anormales
- O2 : positions anormales
- O3 : tailles et positions anormales

Mandibule (M)

- M0 : normale
- M1/M2a/M2b/M3 : selon la classification de Pruzansky-Kaban

Oreille (E)

- E0 : normales
- E1 : hypoplasie légère avec toutes les structures présentes
- E2 : perte du conduit auditif externe et hypoplasie de la conque
- E3 : lobule malpositionné avec absence du pavillon ; reliquat lobulaire généralement déplacé en position inférieure et antérieure

Nerf facial (N)

- N0 : normal
- N1 : atteinte du nerf facial supérieur (temporal et zygomatique)
- N2 : atteinte du nerf facial inférieur (buccal, mandibulaire, cervical)
- N3 : atteinte de toutes les branches du nerf facial ou d'un autre nerf crânien

Tissus mous (S)

- S0 : déficit non évident
- S1 : déficit minimal
- S2 : déficit modéré
- S3 : déficit sévère

+ (Associations extracrâniennes) : anomalies vertébrales, cardiaques, rénales, des membres, du système nerveux central ou autres malformations systémiques.

Figure 2 : Classification O.M.E.N.S+.

La classification de Pruzansky proposée en 1969 [8], puis modifiée par Kaban en 1988 [9], permet quant à elle de graduer le degré d'atteinte mandibulaire en quatre catégories, offrant un outil précieux pour la planification chirurgicale.

Classification de Pruzansky-Kaban

Grade I : ramus mandibulaire et ATM de taille réduite mais de forme normale

Grade II : condyle et ramus mandibulaire de taille réduite et déformés

- Ila : ATM bien positionnée avec ouverture buccale symétrique
- Ilb : ATM mal positionnée

Grade III : condyle, ramus mandibulaire et ATM très déformés ou absents

Figure 3 : Classification de Pruzansky modifiée par Kaban.

L'étiologie de la MCF demeure incertaine dans la majorité des cas. Historiquement, une origine vasculaire a été suggérée, liée à la formation d'hématomes au niveau des arcs pharyngés, traduisant plus largement une perturbation de la vascularisation crâniofaciale [10]. Deux autres modèles ont ensuite été avancés : une atteinte précoce du cartilage de Meckel, servant de matrice à la mandibule, et un défaut de migration ou de différenciation des cellules de la crête neurale céphalique [1]. Ces mécanismes, sans doute interdépendants, contribuent à expliquer la variabilité phénotypique observée, mais ne suffisent pas à rendre compte de toutes les manifestations cliniques. L'ensemble des données actuelles plaide pour une pathogénie multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux, même si les causes restent le plus souvent indéterminées. Parmi les facteurs environnementaux incriminés figurent le tabagisme maternel au deuxième trimestre de grossesse, le diabète de type 2 maternel, certaines expositions médicamenteuses prénatales (notamment au thalidomide et aux triazènes), ainsi que l'utilisation de substances vasoactives durant la grossesse, notamment lors du premier trimestre [1,11]. Un faible indice de masse corporelle (IMC) maternel et un statut socio-économique défavorisé ont également été associés au développement d'une MCF chez l'enfant [12]. Enfin, plusieurs contextes obstétricaux ont été rapportés, tels que les

grossesses gémellaires, la survenue de saignements vaginaux au cours du deuxième trimestre ou encore les conceptions obtenues par procréation médicalement assistée (PMA) [4,12]. Sur le plan génétique, il est désormais établi qu'une fraction des MCF relève d'une cause monogénique. Le gène *SF3B2* (*Splicing Factor 3B subunit 2*) est actuellement considéré comme le plus fréquemment impliqué, en particulier dans les formes familiales [13]. Outre *SF3B2*, d'autres gènes du spliceosome ont été identifiés comme responsables de dysostoses crâniofaciales dont les phénotypes recoupent celui de la MCF, tels qu'*EFTUD2*, *TXNL4A*, *SF3B4* ou *EIF4A3*. Ces observations confirment qu'un défaut d'épissage de l'ARN prémessager peut perturber la morphogenèse crâniofaciale.

Nous rapportons dans cette thèse un cas de MCF lié à une microdélétion hétérozygote *de novo* du gène *SF3B2*, identifiée par séquençage génomique en trio. À notre connaissance, cette variation n'avait encore jamais été décrite. Le patient, pris en charge au sein du service de chirurgie maxillo-faciale du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, présentait une forme atypique de MCF, associée à des anomalies évolutives des doigts et à une fragilité osseuse maxillo-mandibulaire inhabituelle, mise en évidence en peropératoire.

Ce cas, publié dans la revue *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* [14], souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire intégrant génétique, imagerie et chirurgie dans la compréhension et la prise en charge des syndromes crâniofaciaux complexes.

Une description détaillée de l'observation clinique, des examens complémentaires et de la stratégie thérapeutique mis en œuvre concernant ce cas est présentée en Annexe. La discussion élargit cette observation en abordant le rôle de *SF3B2* dans les malformations crâniofaciales, à la lumière des données actuelles de la littérature.

DISCUSSION

Le développement crâniofacial résulte d'un processus complexe et finement régulé, qui se déroule principalement entre la 4^e et la 8^e semaine de vie embryonnaire. Il repose sur la migration, la prolifération et la différenciation des cellules issues de la crête neurale et du mésoderme para-axial, à l'origine des arcs pharyngés. Parmi eux, les premier et deuxième arcs pharyngés jouent un rôle déterminant dans la formation du massif facial. Ces structures transitoires établissent l'architecture initiale de la face et conditionnent la différenciation ultérieure des différents tissus crâniofaciaux. La croissance harmonieuse dépend de l'orchestration précise des interactions épithélio-mésenchymateuses, régulées par un réseau de signaux moléculaires majeurs (FGF, BMP, SHH, WNT). Toute perturbation de ces processus précoces peut compromettre l'organisation des premier et deuxième arcs pharyngés et conduire à des anomalies crâniofaciales d'expression variable [15,16].

Dans ce contexte, plusieurs travaux ont montré qu'une fraction des MCF pouvait résulter d'une origine monogénique [1]. Le gène *SF3B2* (11q12.2), codant une sous-unité constitutive du complexe SF3B (Splicing Factor 3B) du snRNP U2 (small nuclear ribonucleoprotein U2), est actuellement reconnu comme la première cause génétique de MCF. Des variants pathogènes hétérozygotes de perte de fonction, responsables d'un état d'haplo-insuffisance, expliquent environ 3 % des formes sporadiques et jusqu'à 25 % des formes familiales.

Différents gènes et loci avaient été proposés comme candidats, en particulier la région 22q11 incluant *CLTCL1*, *GSC2*, *HIRA*, *MAPK1* et *TBX1*, ainsi que des variants décrits dans *OTX2*, *PLCD3* ou *MYT1*. La contribution possible de mécanismes épigénétiques et de mutations somatiques a également été évoquée, sur la base d'analogies avec certaines pathologies d'hypercroissance [1].

Enfin, plusieurs gènes du spliceosome ont été incriminés dans des dysostoses crâniofaciales spécifiques, telles que le syndrome de dysostose mandibulo-faciale-microcéphalie

(*EFTUD2*), le syndrome de Burn-McKeown (*TXNL4A*), le syndrome de Nager (*SF3B4*) ou encore le syndrome de Richieri-Costa-Pereira (*EIF4A3*). Bien que distincts de la MCF, ces tableaux cliniques partagent certains recouvrements phénotypiques, confortant l'hypothèse qu'un défaut d'épissage de l'ARN prémessager, survenant au cours de périodes critiques du développement crâniofacial, constitue un mécanisme pathogénique majeur [13,17]. Dans cette perspective, l'essor du séquençage à haut débit, notamment dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, devrait permettre d'affiner la compréhension de ces mécanismes et de faciliter l'accès au diagnostic génétique [1].

Le spliceosome est un complexe ribonucléoprotéique dynamique chargé de l'excision des introns et de l'assemblage des exons des ARN prémessagers. Dans le spliceosome majeur, l'unité snRNP U2 joue un rôle central dans la reconnaissance du site de branchement, étape indispensable à l'assemblage du complexe catalytique. Le sous-complexe SF3B, auquel appartient SF3B2, stabilise cette interaction et assure le déroulement correct de l'épissage [18-21]. Ainsi, une haplo-insuffisance de *SF3B2* entraîne des anomalies d'épissage touchant des réseaux de gènes du développement, compromettant la formation des structures dérivées des premier et deuxième arcs pharyngés [13].

Depuis la première description de variants pathogènes de *SF3B2* chez des patients atteints de MCF, plusieurs séries de cas ont contribué à préciser le spectre phénotypique associé [13,22]. Le tableau clinique associe le plus souvent, de manière unilatérale, une hypoplasie mandibulaire et des anomalies auriculaires touchant systématiquement le tragus, parfois associées à des fibro-enchondromes pré-auriculaires, à des fentes orales latérales et à des atteintes oculaires. Des formes bilatérales ont également été rapportées. Les corrélations génotype-phénotype demeurent cependant difficiles à établir, en raison du faible nombre de patients publiés, de la diversité des variants identifiés et de l'hétérogénéité des présentations cliniques. La variabilité intra-familiale, décrite dans plusieurs familles, laisse par ailleurs supposer l'existence de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux

modificateurs. Le mode de transmission est autosomique dominant. L'étude de cohorte la plus complète publiée à ce jour [13] a mis en évidence une pénétrance presque complète, en dehors d'un proband évalué dans l'enfance sans signe manifeste de MCF. Ces données suggèrent que la pénétrance des variants pathogènes de *SF3B2* est probablement élevée bien que l'expression phénotypique demeure variable.

Le patient que nous rapportons présentait une MCF unilatérale, révélée par un syndrome otomandibulaire associant une hypoplasie mandibulaire prédominant à droite (figure 4), une macrostomie par fente orale latérale droite, des fibro-enchondromes pré-auriculaires bilatéraux et une ectopie auriculaire droite. Ce phénotype s'inscrit dans le spectre clinique typique décrit pour les haplo-insuffisances de *SF3B2*. Sur le plan génétique, il était porteur d'une délétion intragénique hétérozygote de 6380 paires de bases au sein du gène *SF3B2* (g.66054685_66061065del), emportant les exons 4 à 14 et responsable d'un état d'haplo-insuffisance [14] (Annexe).



Figure 4 : Photographie de face du patient avant la chirurgie orthognathique, présentant un syndrome otomandibulaire dans le cadre d'une MCF. Le patient avait bénéficié d'interventions chirurgicales de corrections des anomalies auriculaires et de sa macrostomie dans l'enfance.

Au-delà de ce phénotype typique, l'intérêt majeur de notre observation réside dans la mise en évidence de particularités inédites, qui étendent le spectre clinique associé aux variants du gène *SF3B2* : d'une part, des anomalies digitales bilatérales évolutives se traduisant par une camptodactylie progressivement invalidante ; d'autre part, une faible densité osseuse maxillo-mandibulaire inhabituelle, révélée en peropératoire. Ces observations soulignent l'importance de documenter ces manifestations rares.



Figure 5 : Photographie de la main droite du patient face dorsale, avec camptodactylie des 2^e, 3^e, 4^e et 5^e rayons.

La fragilité osseuse peropératoire du maxillaire et de la mandibule, non objectivée par des examens densitométriques, n'a pas été rapportée à ce jour chez les autres porteurs de variants *SF3B2*. Dans notre cas, cette constatation a conduit à différer le blocage maxillo-mandibulaire au lendemain de l'intervention, afin de limiter le risque de mobilisation du matériel d'ostéosynthèse. Elle pourrait toutefois refléter une atteinte qualitative du contingent ostéogénique issu de la crête neurale. Dans le modèle *Xenopus*, l'invalidation de *SF3B2* réduit la formation des précurseurs de crête neurale (diminution de l'expression de *sox10*, *tfap2e* et *snai2*), altère leur migration vers les arcs pharyngés et désorganise l'expression de

runx2 dans le mésenchyme. Il en résulte une hypoplasie, voire une absence, des cartilages crâniofaciaux [13]. Ces données suggèrent une vulnérabilité précoce des lignées chondro-ostéogéniques dérivées de la crête neurale lorsque *SF3B2* est insuffisant, mécanisme compatible avec une densité osseuse faciale anormalement faible, passée inaperçue en dehors du contexte chirurgical. Des évaluations ciblées (histologie, densitométrie quantitative) chez d'autres patients atteints de variants pathogènes de *SF3B2* pourraient permettre de tester cette hypothèse. L'observation d'une fragilité osseuse maxillo-mandibulaire souligne l'importance de prendre en compte la qualité osseuse lors de la planification chirurgicale. Bien qu'elle ne soit pas visible à l'imagerie conventionnelle, une telle atteinte pourrait entraîner des répercussions sur les procédures de chirurgie crâniofaciale, de reconstruction osseuse ou de pose implantaire. Ce constat plaide pour une vigilance accrue et, à terme, pourrait justifier l'évaluation systématique de la densité osseuse chez les patients porteurs de variants pathogènes du spliceosome.

Aucune anomalie des membres n'a encore été rapportée chez les patients porteurs de variants pathogènes induisant un état d'haplo-insuffisance de *SF3B2*. L'observation chez notre patient d'une camptodactylie progressive constitue donc une atypie phénotypique élargissant le spectre clinique connu de ces variants. Cette manifestation évoque, par analogie, le syndrome de Nager, lié à une haplo-insuffisance du gène *SF3B4*, codant une autre sous-unité du complexe SF3B du spliceosome. Ce syndrome présente de nombreuses similitudes avec la MCF (hypoplasie mandibulaire, anomalies auriculaires), mais s'en distingue par la présence constante d'atteintes des membres supérieurs (hypoplasie ou aplasie radiale, hypoplasie ou agénésie du pouce), ainsi que par la sévérité accrue et souvent bilatérale des anomalies faciales [23]. Cette dissociation phénotypique entre deux gènes codant pour des sous-unités distinctes du spliceosome suggère que, bien qu'ils participent à un même complexe, leurs altérations entraînent des répercussions différentes sur le développement. Le chevauchement partiel des phénotypes pourrait ainsi refléter des profils

d'expression génique propres à certains territoires embryonnaires, rendant certaines lignées cellulaires plus vulnérables selon la sous-unité atteinte.

La reconnaissance du rôle de variants pathogènes, en particulier ceux affectant le spliceosome, a fortement contribué à la compréhension des mécanismes à l'origine de certaines MCF. Au-delà de l'intérêt scientifique, cette avancée souligne l'importance, pour les chirurgiens oraux et maxillofaciaux, d'orienter systématiquement ces patients vers une consultation de génétique spécialisée. Une telle démarche permet non seulement de confirmer l'étiologie moléculaire, mais aussi d'adapter le conseil génétique pour la famille et la descendance, en tenant compte du mode de transmission, qu'il soit établi ou encore incertain selon le gène en cause.

Dans notre observation, le patient présentait un trouble du neurodéveloppement, touchant notamment le langage oral et écrit, ainsi que des difficultés de communication sociale, sans déficience intellectuelle associée [14] (Annexe). La littérature rapporte également des cas de retard de langage, tant réceptif qu'expressif, engendrant des difficultés de sociabilisation. En revanche, la déficience intellectuelle ne fait pas partie du spectre habituellement décrit, en dehors de rares cas de légère diminution du quotient intellectuel (QI) [1].

Le patient présentait par ailleurs une dysphagie modérée, nécessitant une alimentation molle exclusive. La radiocinématographie de déglutition n'avait révélé aucun facteur anatomique explicatif [14] (Annexe). Toutefois, des difficultés alimentaires sont rapportées dans la MCF, souvent secondaires à des anomalies des structures impliquées dans la déglutition (hypoplasie mandibulaire, paralysie faciale, fente palatine, etc.) [1].

Enfin, les difficultés scolaires et sociales observées semblent davantage imputables à une histoire médicale lourde et à des facteurs contextuels : interventions chirurgicales multiples, hospitalisations prolongées, suivi médical contraignant. L'asymétrie faciale et les anomalies

morphologiques ont probablement contribué à un isolement social progressif, avec des répercussions psychologiques et sociales durables.

Ces constats rappellent l'importance d'une prise en charge globale, précoce et coordonnée. Les recommandations préconisent que les patients soient suivis dans des centres spécialisés réunissant toutes les compétences nécessaires : chirurgiens oraux, maxillo-faciaux et plasticiens, oto-rhino-laryngologiste (ORL), ophtalmologistes, orthodontistes, anesthésistes pédiatriques, pédopsychiatres, psychologues, généticiens, pédiatres, radiologues, orthophonistes, kinésithérapeutes, travailleurs sociaux, prothésistes, etc [1,3]. L'accès à de tels plateaux techniques garantit une évaluation complète et un suivi cohérent du patient.

Au-delà des aspects médicaux et chirurgicaux, des accompagnements éducatifs et sociaux adaptés jouent un rôle clé pour soutenir le développement global de l'enfant. Ils peuvent inclure, selon les besoins, un soutien scolaire individualisé avec auxiliaire de vie scolaire (AVS), un accompagnement d'élèves en situation de handicap (AESH), l'appui d'un centre médico-psychologique (CPM) ou médico-psycho-pédagogique (CMPP), une orientation par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), ou encore une scolarisation dans des structures spécialisées telles que les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS), les instituts médico-éducatifs (IME) ou les hôpitaux de jour. La mise en place d'un projet personnalisé de scolarisation (PPS), l'accompagnement par un éducateur spécialisé, une assistance sociale ou encore le soutien d'associations de patients et de familles constituent des ressources complémentaires favorisant l'inclusion et la socialisation. La combinaison d'une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée et de dispositifs éducatifs et sociaux adaptés permet non seulement d'optimiser les résultats fonctionnels et esthétiques, mais aussi de réduire les répercussions psychologiques et sociales, en soutenant l'intégration et l'épanouissement de l'enfant.

Ainsi, si la MCF liée aux variants du gène *SF3B2* se caractérise par un phénotype relativement homogène, notre observation souligne que des manifestations atypiques, telles qu'une camptodactylie progressive ou une fragilité osseuse maxillo-mandibulaire, peuvent enrichir ce spectre. La reconnaissance de ces signes rares revêt une importance particulière : elle incite à élargir l'évaluation clinique au-delà du territoire crâniofacial et à renforcer la vigilance lors de la planification chirurgicale. Documenter systématiquement ces expressions inhabituelles permettra, à terme, d'affiner les corrélations génotype-phénotype et d'optimiser la prise en charge de ces patients.

CONCLUSION

La MCF est une anomalie du développement résultant d'une perturbation précoce de la morphogenèse des premiers arcs pharyngés. Si son étiologie demeure le plus souvent multifactorielle, les progrès récents de la génétique ont permis d'identifier plusieurs causes monogéniques, parmi lesquelles les variants pathogènes du gène *SF3B2* constituent la cause la plus fréquemment rapportée. Ce gène, codant une sous-unité constitutive du complexe SF3B du spliceosome, se transmet selon un mode autosomique dominant, avec une pénétrance élevée.

Le cas rapporté illustre la présentation clinique typique associée à l'haplo-insuffisance de *SF3B2*. L'analyse génétique a mis en évidence une délétion intragénique hétérozygote, confirmant le diagnostic moléculaire. Au-delà de ce phénotype classique, notre observation présente deux particularités inédites : une camptodactylie progressive et une fragilité osseuse maxillo-mandibulaire. Ces éléments élargissent le spectre phénotypique associé aux variants de *SF3B2* et rappellent la nécessité de rester attentif, d'une part, à la survenue de manifestations extracrâniennes et, d'autre part, à la qualité osseuse lors de la planification chirurgicale.

Sur le plan pratique, ce travail souligne plusieurs points essentiels. D'abord, l'importance pour les chirurgiens oraux et maxillo-faciaux d'adresser systématiquement les patients atteints de MCF à une consultation de génétique spécialisée dès le diagnostic, afin de confirmer l'étiologie moléculaire et d'adapter le conseil familial. Ensuite, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et précoce, intégrant non seulement les aspects médicaux et chirurgicaux, mais aussi un soutien psychologique, éducatif et social, afin de limiter les conséquences secondaires de la maladie sur le développement global de l'enfant et son intégration sociale.

Enfin, cette observation illustre l'intérêt des cas cliniques rares pour affiner les corrélations

génotype-phénotype et ouvrir de nouvelles pistes de recherche. La description de manifestations atypiques doit encourager le renforcement du recueil de données cliniques et génétiques, la promotion de la collaboration entre centres spécialisés, et le développement de modèles expérimentaux susceptibles d'éclairer des mécanismes physiopathologiques encore mal compris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haute Autorité de Santé (HAS). *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Microsomie cranio-faciale (MCF)*. Paris: HAS, 2021. 53 p.
- [2] Goldenhar M. *Associations malformatives de l'œil et l'oreille, en particulier le syndrome dermoïde épibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale*. J Genet Hum. 1952;1:243-82.
- [3] Renkema RW; ERN CRANIO Working Group on Craniofacial Microsomia. *European guideline craniofacial microsomia*. J Craniofac Surg. 2020;31(Suppl 8):2385-484.
- [4] Birgfeld C, Heike C. *Craniofacial microsomia*. Clin Plast Surg. 2019;46(2):207-21.
- [5] International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). *Craniofacial Microsomia Data Collection Reference Guide*. Boston: ICHOM, 2017. 99 p.
- [6] Vento AR, LaBrie RA, Mulliken JB. *The OMENS classification of hemifacial microsomia*. Cleft Palate Craniofac J. 1991;28(1):68-76.
- [7] Horgan JE, Padwa BL, LaBrie RA, Mulliken JB. *OMENS-Plus: analysis of craniofacial and extracraniofacial anomalies in hemifacial microsomia*. Cleft Palate Craniofac J. 1995;32(5):405-12.
- [8] Pruzansky S. *Not all dwarfed mandibles are alike*. Birth Defects Orig Artic Ser. 1969;5:120-9.
- [9] Kaban LB, Moses MH, Mulliken JB. *Surgical correction of hemifacial microsomia in the growing child*. Plast Reconstr Surg. 1988;82(1):9-19.
- [10] Poswillo D. *The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1973;35(3):302-28.
- [11] Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. *Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.

2004;70(6):389-95.

[12] Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Padwa BL, Mitchell AA, Mulliken JB. *Demographic and reproductive factors associated with hemifacial microsomia*. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(5):494-500.

[13] Timberlake AT, Griffin C, Heike CL, et al. *Haploinsufficiency of SF3B2 causes craniofacial microsomia*. Nat Commun. 2021;12:4680.

[14] Octau A, Colson C, Ferri J. *Haploinsufficiency of SF3B2 revealed by a craniofacial microsomia with atypical presentation: a case report*. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2025;126(5):102486.

[15] Sadler TW. Head and neck. In: *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. p 284-312.

[16] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Pharyngeal apparatus, face, and neck. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p 155-93.

[17] Park BY, Tachi-Duprat M, Ihewulezi C, Devotta A, Saint-Jeannet JP. *The core splicing factors EFTUD2, SNRPB and TXNL4A are essential for neural crest and craniofacial development*. J Dev Biol. 2022;10(3):29.

[18] Sun C. *The SF3b complex: splicing and beyond*. Cell Mol Life Sci. 2020;77(18):3583-95.

[19] Wahl MC, Will CL, Lührmann R. *The spliceosome: design principles of a dynamic RNP machine*. Cell. 2009;136(4):701-18.

[20] Finci LI, Zhang X, Huang X, Zhou Q, Tsai J, Teng T, Agrawal A, et al. *The cryo-EM structure of the SF3b spliceosome complex bound to a splicing modulator reveals a pre-mRNA substrate competitive mechanism of action*. Genes Dev. 2018;32(3-4):309-20.

[21] van der Feltz C, Hoskins AA. *Structural and functional modularity of the U2 snRNP in*

pre-mRNA splicing. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019;54(5):443-65.

[22] Zhang Y, Bi S, Dai L, Zhao Y, Liu Y, Shi Z. *Clinical report and genetic analysis of a Chinese neonate with craniofacial microsomia caused by a splicing variant of the splicing factor 3b subunit 2 gene*. Mol Genet Genomic Med. 2023;11:e2268.

[23] Bernier FP, Caluseriu O, Ng S, Schwartzentruber J, Buckingham KJ, Innes AM, et al. *Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome*. Am J Hum Genet. 2012;90(5):925-33.

ANNEXE

Le document ci-après correspond à la version manuscrite acceptée (Accepted Author Manuscript) de l'article intitulé : « *Haploinsufficiency of SF3B2 revealed by a craniofacial microsomia with atypical presentation: a case report* », publié dans la revue Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, sous le DOI <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2025.102486>

Cette version précède la mise en page de l'éditeur et est conforme à celle acceptée le 2 juillet 2025.

Haploinsufficiency of *SF3B2* revealed by a craniofacial microsomia with atypical presentation: a case report

Antoine Octau^{a*}, Cindy Colson^b, Joel Ferri^a

^a *Maxillofacial Surgery Department, Roger Salengro Hospital, CHRU of Lille, Rue Michel Polonowski, 59037 Lille, France*

^b *Clinical Genetics Department, Jeanne De Flandre Hospital, CHRU of Lille, Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, France*

* Corresponding author:

- Email: antoine.octau.pro@gmail.com
- Permanent address: *Maxillofacial Surgery Department, Roger Salengro Hospital, CHRU of Lille, Rue Michel Polonowski, 59037, Lille, France.*

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2025.102486>

Received 30 May 2025; Accepted 2 July 2025

Abstract

Otomandibular syndrome is primarily characterised by craniofacial microsomia (CFM). Pathogenic loss-of-function variants of the *SF3B2* gene, which encodes the U2 subunit of the spliceosome, can cause CFM through a haploinsufficiency mechanism. This study aims to present the clinical phenotype and maxillofacial management of a patient carrying a novel *SF3B2* gene variant.

We present the case of a patient with a heterozygous *de novo* pathogenic variant of the *SF3B2* gene who presented with an otomandibular syndrome accompanied by progressive camptodactyly of the extremities, which had not been described previously. Particularly low maxillary and mandibular bone density was observed during bimaxillary osteotomy, necessitating adaptation of the surgical protocol.

This case expands the phenotypic spectrum of anomalies associated with the *SF3B2* gene by indicating potential subclinical acral and bone involvement. It also emphasises the importance of genetic analysis in complex craniofacial malformations.

Glossary

- Craniofacial microsomia: A congenital condition characterised by underdevelopment of facial structures, typically affecting the mandible, ear, and associated soft tissues.
- Neural crest: A transient embryonic cell population that migrates to form various structures, including craniofacial cartilage, bone, peripheral neurons, and connective tissues.
- Spliceosome: A large ribonucleoprotein complex responsible for the removal of introns from nuclear pre-messenger RNA in eukaryotic cells.
- Haploinsufficiency: A genetic condition in which a single functional copy of a gene is insufficient to maintain normal biological function.
- Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): A spectrum of congenital anomalies involving the eyes, ears, and vertebrae, frequently associated with craniofacial malformations and resulting from aberrant development of the first and second pharyngeal arches.

Abbreviations

- OAVS: oculo-auriculo-vertebral spectrum
- SF3B2: splicing factor 3B subunit 2
- CFM: craniofacial microsomia
- VUS: Variant of uncertain significance
- AFGC: Francophone Association for Clinical Genetics

Keywords

- Craniofacial abnormalities
- Spliceosomes
- Maxillofacial surgery
- Oculo-auriculo-vertebral spectrum
- Mandibular hypoplasia
- Neural crest

Introduction

Otomandibular syndrome is classified within the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS), a group of rare congenital malformations resulting from defective development of the first and second pharyngeal arches during embryogenesis. The prevalence of OAVS is estimated at 1 to 9 per 100,000 live births, with a heterogeneous clinical presentation. Typical manifestations include hemifacial microsomia, often associated with auricular, ocular, and vertebral anomalies, and, less frequently, cardiac, renal, or limb defects.

Craniofacial microsomia (CFM) is the second most common congenital facial anomaly. Recent studies have identified *SF3B2* haploinsufficiency as the most frequent known genetic cause of CFM [1].

In this report, we describe a case of otomandibular syndrome in a patient carrying a previously unreported *de novo* heterozygous intragenic deletion of the *SF3B2* gene. The phenotype was notable for atypical features, including progressive acral anomalies and abnormally low maxillomandibular bone density observed intraoperatively.

This article aims to detail the clinical, radiological, and surgical features of the case, discuss their implications in light of current literature, and contribute to expanding the phenotypic spectrum associated with *SF3B2* haploinsufficiency.

Observation

The patient was an 18-year-old male, the eldest of two siblings, with no relevant family medical history. He had been followed since birth at Lille University Hospital for otomandibular syndrome and was referred to the Department of Maxillofacial Surgery at the age of 10.

His medical history included several notable findings. At the age of one, he underwent surgery to correct right sided macrostomia, right preauricular ectopia, and bilateral preauricular fibrocartilaginous tags. A left otoplasty was performed at age 15. Cardiac evaluation revealed a left coronary artery ectasia without aneurysm, which remained under annual surveillance. Additional findings included bilateral astigmatism, treatment-resistant atopic dermatitis, and incomplete closure of the posterior arch of the S1 vertebra. Bilateral camptodactyly of the 2nd to 5th fingers was also noted (Fig 1), initially mild but progressively worsening and functionally disabling.

Clinical and radiological assessment revealed bilateral condylo-mandibular dysplasia, more pronounced on the right, associated with right mandibular hypoplasia (Fig 2). According to the Pruzansky-Kaban classification, the mandibular hypoplasia was classified as type I (Fig 3). The patient had a Class III malocclusion with incisal edge-to-edge contact, an 8 mm rightward deviation of the interincisal midline, and an anterior open bite. Occlusal analysis revealed a crossbite, premature molar contact on the right side, and marked labial inclination of the lower incisors. Auricular examination showed a protruding left auricle with deficient plication. Functionally, the patient exhibited persistent infantile swallowing and feeding difficulties requiring a soft diet. Swallowing videofluoroscopy revealed no anatomical abnormalities.

A multidisciplinary treatment plan was initiated to address the dentofacial anomalies. The first phase involved orthodontic preparation for surgical correction. At age 16, a bimaxillary osteotomy was indicated to correct facial asymmetry and mandibular deviation. The procedure, performed at age 17, included a Le Fort I maxillary osteotomy to restore posterior facial height, combined with bilateral sagittal split mandibular osteotomies (Figs 4 and 5). Intraoperatively, the mandibular bone was found to have markedly low density, prompting a modification of the postoperative protocol: no maxillomandibular fixation was applied, to avoid the risk of osteosynthesis material displacement. Final orthodontic treatment was resumed two months after surgery.

From a neurodevelopmental perspective, the patient presented with oral and written language disorders, without intellectual disability, along with socialization difficulties. He also exhibited social withdrawal and anxiety. He was referred to a medical-psychological centre, received support from an individual school life assistant, and was enrolled in a home-based special education and care program.

In light of the complex craniofacial and acral phenotype, and following a parental request for aetiological clarification and genetic counselling, a genetic workup was initiated. A genome-wide array comparative genomic hybridization (60K) yielded normal results. High-throughput sequencing of a panel targeting genes involved in limb anomalies identified a variant in the FGF8 gene, inherited from his asymptomatic mother, and classified as a variant of uncertain significance (VUS).

Following discussion in a multidisciplinary clinical genetics meeting, and based on clinical features that matched the current genomic sequencing indication criteria defined by the French Plan for Genomic Medicine 2025 (PFMG 2025) for developmental anomalies, malformation syndromes, and dysmorphic syndromes without intellectual disability, trio-based whole genome sequencing including the patient and both biological parents was performed in 2020. However, the initial analysis was inconclusive due to analytical and interpretative limitations at the time. A reanalysis performed in 2025 revealed a 6,380 base pair heterozygous intragenic deletion in the SF3B2 gene (g.66054685_66061065del), deleting exons 4 to 14. This deletion was absent from parental samples, consistent with a *de novo* event. According to the French Association of Clinical Genetics (AFGC) classification,

it was considered a class IV variant (likely pathogenic). The variant was not reported in population databases such as gnomAD CNV and DGV, and had not previously been associated with disease. This discovery marked a significant advancement in understanding the patient's complex phenotype.

Discussion

The *SF3B2* gene encodes a subunit of the SF3B complex, a component of the U2 small nuclear ribonucleoprotein complex (U2 snRNP). The U2 snRNP is involved in the splicing of nuclear pre-mRNAs by the major spliceosome. SF3B2 interacts with SF3B4 to ensure the stability and correct function of this complex. An alteration in the expression of the *SF3B2* gene or the function of its encoded protein disrupts this mechanism, mainly affecting tissues with high transcriptional activity, in particular those derived from the cephalic neural crest [1-3].

A recent study found that heterozygous pathogenic variants by haploinsufficiency mechanism of the *SF3B2* gene would explain approximately 3% of sporadic forms and 25% of familial forms of CFM [1].

The phenotype of patients with CFM is relatively homogeneous, combining mandibular hypoplasia, most often unilateral, with abnormalities of the external ear, including systematic involvement of the tragus. Pre-auricular or facial tags, lateral oral clefts, epibulbar dermoids, and skeletal anomalies such as cervical ribs, a bifid thumb or additional flexion folds on the thumbs have also been reported. Vertebral or cardiac malformations are sometimes associated. The phenotype observed in our patient is compatible with the descriptions available in the literature. However, camptodactyly of the fingers, which is progressive, marked and disabling, is an unusual manifestation in patients with pathogenic variants due to haploinsufficiency of *SF3B2*. Abnormalities of the limbs are rarely reported, such as cutaneous syndactyly of the fingers [4], which could reflect variability of expression or an as yet incompletely characterised extension of the phenotypic spectrum.

As with *SF3B4* invalidation, *SF3B2* invalidation in *Xenopus laevis* led to a significant decrease in neural crest marker expression due to the depletion of precursors, abnormal migration to the first and second pharyngeal arches, and craniofacial cartilage formation defects. These experimental findings support the critical role of SF3B2 in the development of cephalic neural crest-derived structures [1, 3].

A parallel can be drawn with Nager syndrome, which is caused by heterozygous pathogenic variants due to haploinsufficiency of the *SF3B4* gene, which encodes another subunit of the SF3B complex [5]. The two entities share many phenotypic features, including mandibular and external auricular abnormalities resulting from defective neural crest development. However, Nager syndrome is characterised by the high frequency and severity of upper limb disorders, particularly radial malformations, hypoplasia and even agenesis of the thumb. The syndrome is most often severe and symmetrical, frequently associated with mid-facial hypoplasia [5]. This phenotypic dissociation between two genes that encode distinct spliceosome subunits could explain the presence of overlapping phenotypes and different clinical manifestations, which may be linked to gene expression profiles that are specific to certain embryonic territories [3].

The low maxillary and mandibular bone density observed intraoperatively, which was not quantified by additional examinations, led to the contraindication of postoperative maxillomandibular fixation due to the risk of displacement of the osteosynthesis material. This raises the question of a possible link between *SF3B2* haploinsufficiency and the quality of bone structures derived from the cephalic neural crest, as has been suggested for other spliceosome factors in animal models [3].

In their seminal study, Timberlake et al. demonstrated major hypoplasia, or even the complete absence, of neural crest-derived cartilage in *Xenopus laevis* [1]. These anomalies

reflect an early defect in chondrogenesis in the pharyngeal arches, probably due to a depletion of neural crest progenitor cells and altered migration.

In humans, the bones of the face, particularly the mandible, develop mainly through intramembranous ossification from the mesenchyme of the first pharyngeal arch, which is largely derived from neural crest cells. Therefore, a qualitative or quantitative defect in this cellular population could affect not only bone volume but also the architectural quality and density of the formed bone, even in the absence of visible abnormalities on conventional imaging.

To date, no mineralisation disorders have been reported in patients with an *SF3B2* variant, and this feature is not documented in the literature. Nevertheless, our patient's case could reflect subclinical expression of the skeletal phenotype, which goes unnoticed outside a surgical context. Further studies are needed to explore this hypothesis, particularly through targeted histological or densitometric evaluations of other patients carrying pathogenic *SF3B2* variants by the haploinsufficiency mechanism.

If the presence of a pathogenic *SF3B2* variant had been known preoperatively, it would not have altered the surgical indication. However, anticipating potential bone fragility in this genetic context might have led to increased caution in surgical planning, particularly regarding fixation methods and postoperative management — for instance, by deferring maxillomandibular fixation or anticipating reduced stability of osteosynthesis. More broadly, identifying a constitutional genetic cause for craniofacial anomalies highlights the importance of providing thorough genetic counselling to the patient and their family. This should include discussions about the potential risk of transmission to offspring and the possibility of additional clinical features that may emerge over time. Importantly, such knowledge also implies a potentially increased risk of treatment failure, which should be explicitly discussed with the patient and their family as part of the preoperative information process.

The patient presented with atopic dermatitis, a common condition in the general population with rising prevalence. In the absence of supporting literature, no association with *SF3B2* variants has been established, and this manifestation is therefore considered coincidental.

Neurodevelopmental disorders were also diagnosed, including social communication disorders and cognitive-linguistic difficulties. Although these features have not been reported to date in syndromic forms of CFM associated with *SF3B2*, their aetiology is likely multifactorial, potentially related to the aesthetic impact of the condition, secondary social difficulties, and a prolonged and complex care pathway. This hypothesis highlights the importance of comprehensive management, including early psychological support and tailored educational interventions to address specific needs.

Finally, the variant identified in the *FGF8* gene, inherited from the mother, was classified as a VUS. Known pathogenic *FGF8* variants are associated with hypogonadotropic hypogonadism, with or without anosmia [6]. To date, no association has been established between *FGF8* variants and craniofacial or limb malformations in humans. The contribution of this variant to the observed phenotype therefore remains uncertain.

Conclusion

This clinical case illustrates a rare and complex form of CFM associated with a previously unreported *de novo* heterozygous deletion of the *SF3B2* gene. While the patient's phenotype is broadly consistent with previously described syndromic forms, it features atypical elements such as progressive, disabling camptodactyly and intraoperatively observed low maxillary and mandibular bone density.

These findings support a possible expansion of the phenotypic spectrum associated with pathogenic *SF3B2* variants acting through haploinsufficiency, which remains insufficiently characterised. This case also highlights the diagnostic utility of genome-wide trio sequencing in unclassified syndromic malformations, as well as the importance of multidisciplinary management integrating surgical, functional, and genetic perspectives.

Finally, it underscores the need for close and coordinated follow-up that addresses both functional and developmental aspects, in order to anticipate the progression of orthopaedic and craniofacial anomalies, prevent psychological repercussions, and tailor therapeutic strategies within a comprehensive care framework.

Declaration of generative AI in scientific writing

During the preparation of this work, the authors used ChatGPT (OpenAI) to assist with grammatical and syntactic correction, as well as refinement of English translation. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the publication.

Ethics approval

Ethical approval was not required.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for the use of clinical, imaging, and genetic data.

Funding

This research did not receive any specific grant.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing interests or personal relationships that could have appeared to in the work reported in this paper.

Authors' contributions

Antoine Octau: Writing - Original Draft, Visualization, Investigation.

Cindy Colson: Writing - Review & Editing, Investigation.

Joël Ferri: Writing - Review & Editing, Supervision, Project administration, Investigation, Conceptualization

References

- [1] Timberlake AT, Griffin C, Heike CL, et al. Haploinsufficiency of SF3B2 causes craniofacial microsomia. *Nat Commun*. 2021;12:4680. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24852-9>
- [2] Sun C. The SF3b complex: splicing and beyond. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:3583–95. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03493-z>
- [3] Park JW, Kang J, Lee K, Yoon J, Nguyen KD, Wang Z, et al. The core splicing factors EFTUD2, SNRPB and TXNL4A are essential for neural crest and craniofacial development. *J Dev Biol*. 2022;10(3):29. <https://doi.org/10.3390/jdb10030029>
- [4] Zhang Y, Bi S, Dai L, Zhao Y, Liu Y, Shi Z. Clinical report and genetic analysis of a Chinese neonate with craniofacial microsomia caused by a splicing variant of the splicing factor 3b subunit 2 gene. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11:e2268. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2268>
- [5] Bernier FP, Caluseriu O, Ng S, Schwartzentruber J, Buckingham KJ, Innes AM, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(5):925–33. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.004>
- [6] Falardeau J, Chung WCJ, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2822–2831. <https://doi.org/10.1172/JCI34538>

Figures



Fig 1. Photographs of the patient's right hand
A. Dorsal view showing camptodactyly of the 2nd to 5th fingers.
B. Palmar view showing camptodactyly.

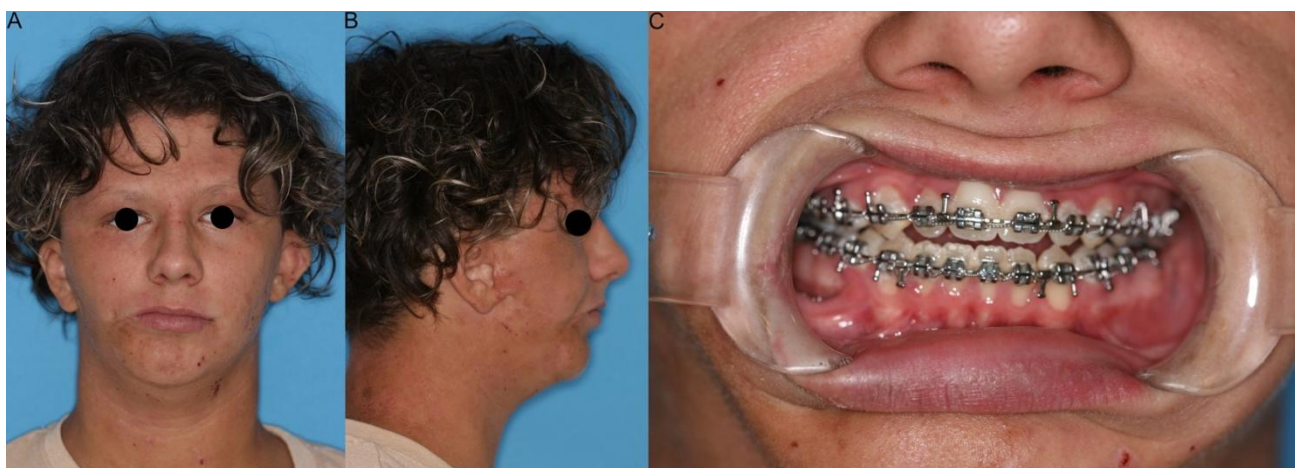


Fig 2. Photographs of the patient's face before bimaxillary surgery
A. Frontal view showing craniofacial microsomia with facial asymmetry and mandibular deviation.
B. Profile view showing right craniofacial microsomia with mandibular retrognathia and surgical scars from previous preauricular enchondroma excision.
C. Intraoral view showing anterior open bite, premature molar contact on the right side, and class III malocclusion.

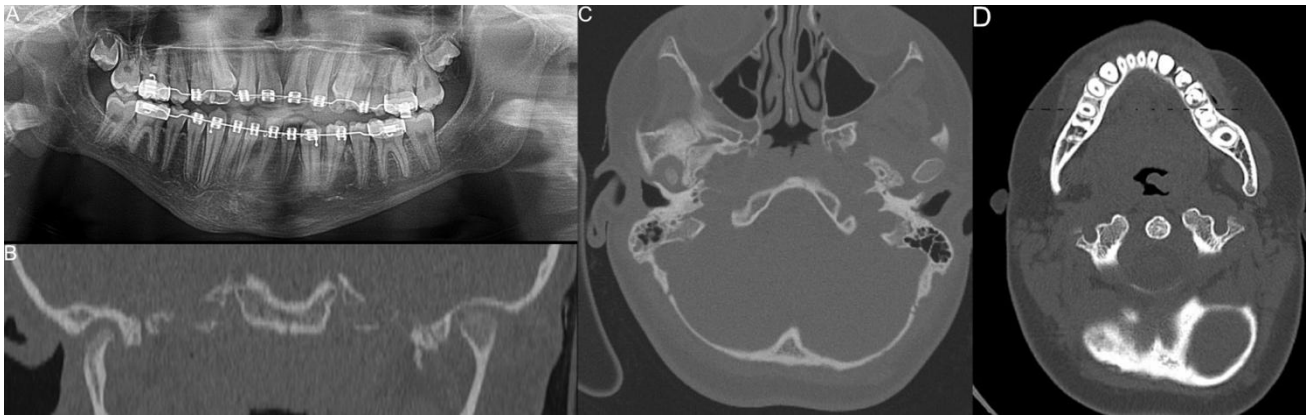


Fig. 3. Preoperative imaging

- A. Panoramic radiograph showing mandibular asymmetry with right condylo-mandibular dysplasia.
- B. Coronal CT scan through the mandibular condyles showing a dysplastic right mandibular condyle.
- C. Axial CT scan through the condyles showing atrophic aspect of the right mandibular condyle.
- D. Axial CT scan through the mandible showing a normal aspect of the bone density.



Fig 4. Photographs of the patient's face after bimaxillary surgery

- A. Frontal view showing mandibular symmetry.
- B. Profile view showing correction of mandibular retrognathia.
- C. Intraoral view showing class I occlusion, correction of the anterior open bite and resolution of the premature molar contact.

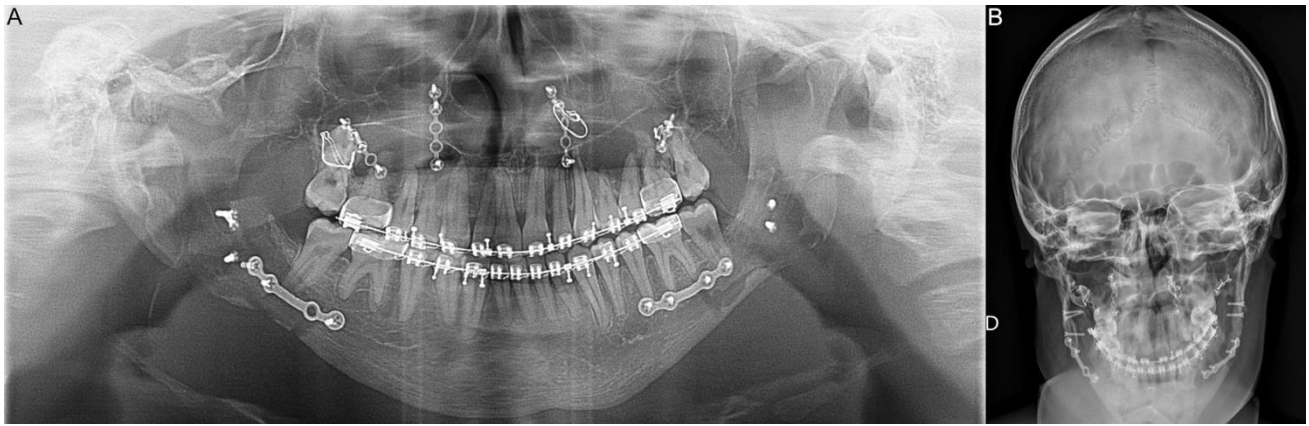


Fig 5. Postoperative imaging

A. Panoramic radiograph showing osteosynthesis material from the bimaxillary surgery with mandibular symmetrization.

B. Frontal radiograph showing osteosynthesis material from the bimaxillary surgery with mandibular symmetrization.

AUTEUR : Nom : OCTAU

Prénom : Antoine

Date de soutenance : 29 septembre 2025

Titre de la thèse : Haplo-insuffisance du gène *SF3B2* révélée par une microsomie crâniofaciale à présentation atypique : à propos d'un cas clinique

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : chirurgie orale et maxillo-faciale

DES + FST/option : chirurgie orale

Mots-clés : craniofacial abnormalities, spliceosomes, maxillofacial surgery, oculo-auriculo-vertebral spectrum, mandibular hypoplasia, neural crest, craniofacial microsomia

Contexte : La microsomie crâniofaciale (MCF) est une malformation congénitale rare, caractérisée par une hypoplasie des structures dérivées du premier et parfois du deuxième arc pharyngé. Elle constitue la deuxième anomalie crâniofaciale congénitale la plus fréquente après les fentes labio-palatines. Si son étiologie demeure le plus souvent multifactorielle, des formes monogéniques ont récemment été identifiées, en particulier des variants pathogènes du gène *SF3B2* (*Splicing Factor 3B subunit 2*), codant une sous-unité constitutive du complexe SF3B (*Splicing Factor 3B*) du spliceosome, actuellement considérée comme la cause génétique la plus fréquemment rapportée de MCF.

Méthode : Nous rapportons l'observation clinique, radiologique, génétique et chirurgicale d'un patient atteint de MCF, pris en charge au service de chirurgie maxillo-faciale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Les anomalies morphologiques ont été décrites et la variation génétique a été identifiée par séquençage du génome en trio.

Résultats : Le patient présentait une hypoplasie mandibulaire droite avec une malocclusion de classe III, des anomalies auriculaires externes bilatérales associées à des appendices pré-auriculaires, ainsi qu'une fente orale latérale. Des manifestations atypiques étaient également observées, incluant une camptodactylie digitale progressive et une densité osseuse maxillo-mandibulaire particulièrement faible, ayant nécessité une adaptation du protocole chirurgical. Le séquençage génétique a mis en évidence une délétion hétérozygote inédite de 6380 paires de bases du gène *SF3B2*, absente des bases de données populationnelles et classée comme probablement pathogène. La prise en charge a reposé sur une surveillance multidisciplinaire et une correction chirurgicale des anomalies faciales.

Conclusion : Ce cas illustre l'intérêt des investigations génétiques dans la MCF, ayant permis dans notre cas d'identifier une nouvelle variation pathogène de *SF3B2*. Au-delà de l'apport diagnostique, ces résultats contribuent à enrichir la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents et à élargir les connaissances sur le spectre phénotypique des variants de *SF3B2*. Ils orientent également le conseil génétique et soulignent l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire, intégrant chirurgiens, généticiens et autres spécialistes.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gwenaël RAOUL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Ludovic LAUWERS
Madame la Docteure Sandrine TOUZET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Joël FERRI