

Spectre Oculo-Auriculo-Vertébral OAVS

Caroline ROORYCK THAMBO
Service de Génétique Médicale
CHU de Bordeaux

SOFFOET 12/12/2014

Spectre oculo-auriculo-vertébral (OAVS) OMIM 164210

- Anomalie de développement des premier et deuxième arcs branchiaux
- 3.8/100 000 naissances > 1/26 370 (Barisic et al., Eur J Hum Genet 2014)
- **Syndrome polymalformatif** (Goldenhar M, 1952; Gorlin RJ, 1963; Rollnick, 1987)
 - **Asymétrie faciale avec microsomie hémifaciale**
 - **Anomalie des oreilles et Surdité**
 - **Atteintes oculaires**
 - **Atteintes vertébrales**
 - Fentes Labiales/Palatines
 - Autres : cœur, rein, cerveau
- H t rog nit  phénotypique +++

Craniofacial Microsomia Overview: Included Disorders

- **Hemifacial microsomia**
- Oculo-auriculo-vertebral spectrum
- **Goldenhar syndrome**
- **First and second branchial arch syndrome**
- Otomandibular dysostosis
- **Facio-auriculo-vertebral syndrome**
- Lateral facial dysplasia

Rappels embryologie

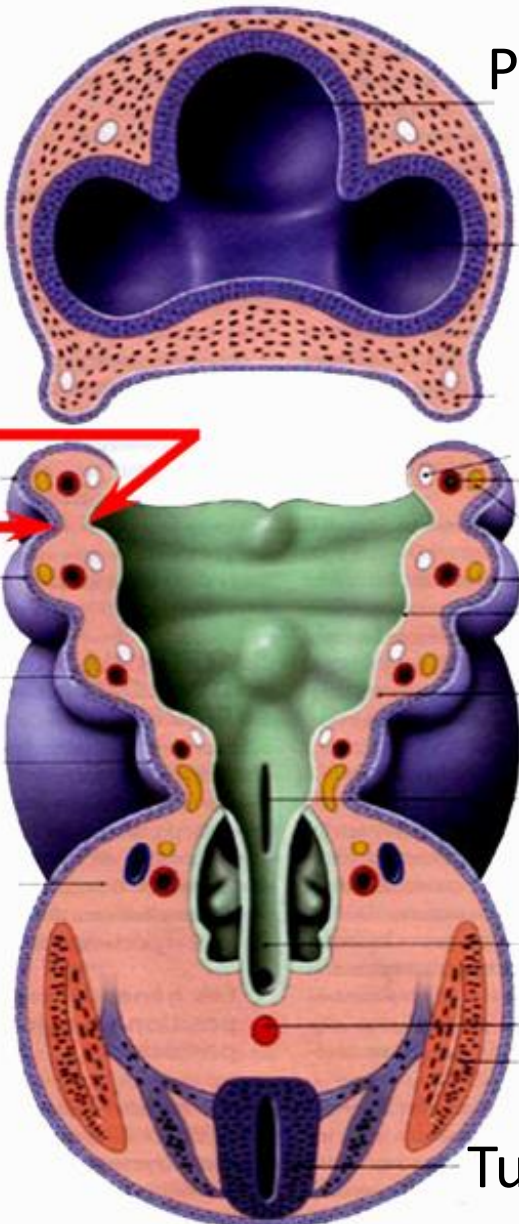
Arcs branchiaux

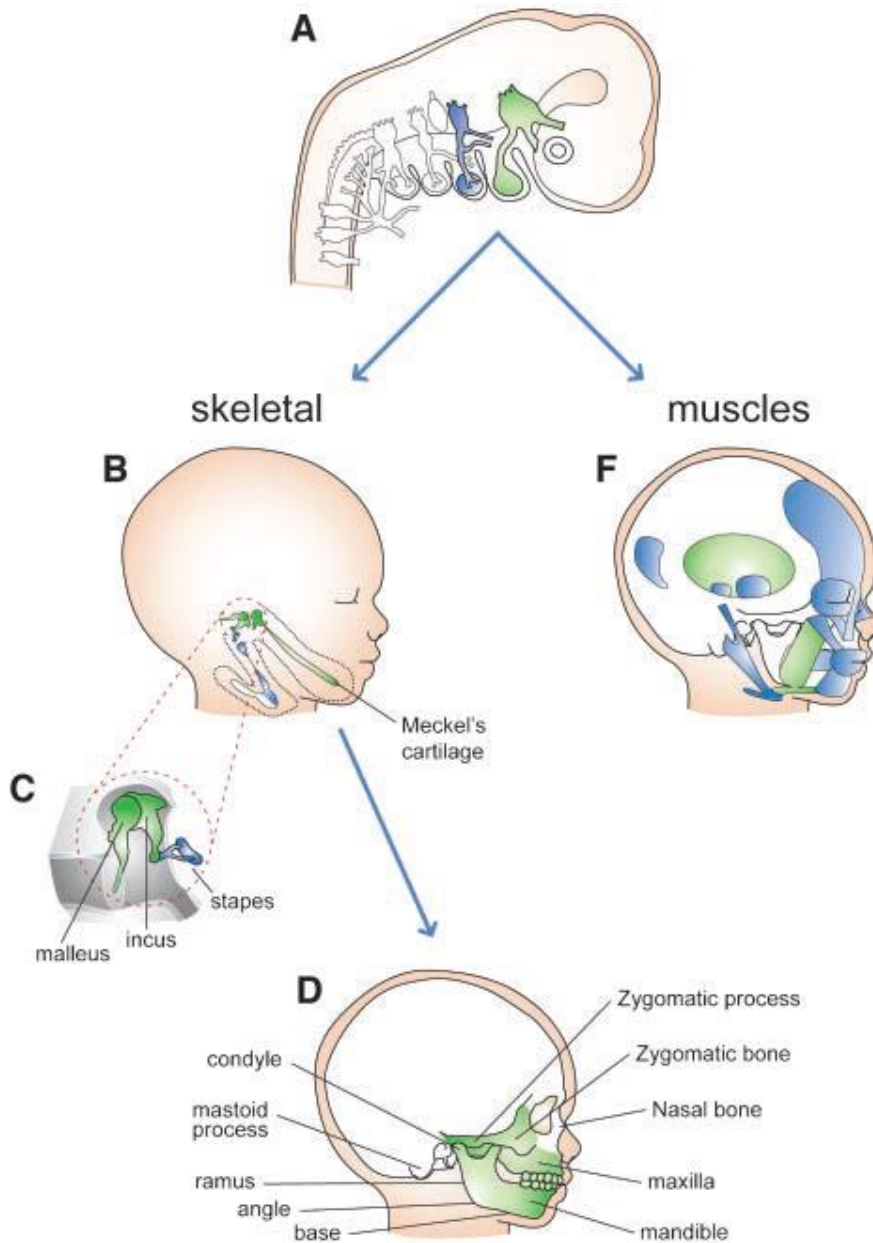
1^{ère} poche Endoblastique

1^{ère} fente ectoblastique

1^{er} Arc
2^e Arc
3^e Arc
4^e Arc
6^e Arc

Proencéphale
Vésicule optique
Cartilage, Aorte, Nerf
Ectoderme
Endoderme
Mésenchyme
Trachée
Œsophage
Corde
Somite
Tube neural





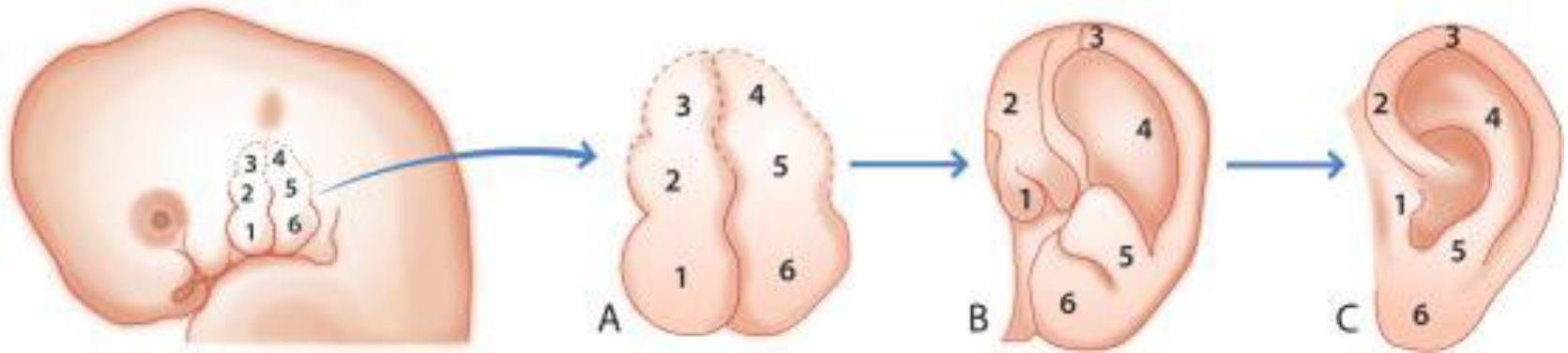
Le 1er arc pharyngé = arc maxillo-mandibulaire.

- Cartilages: Meckel, palato-ptérygoQ
- Marteau
- Enclume
 - Os maxillaire, mandibulaire, zygomatique
 - M= muscles masticateurs
 - Nerf trijumeau V3
 - Vascularisé par 1^{er} arc aortique

2ème arc pharyngé= arc hyoïdien

- Cartilage de Reichert
- Etrier, processus styloïde du temporal, os hyoïde
 - Muscles de la face
 - Nerf facial VII
 - Vascularisé par le 2ème arc aortique

Embryologie oreille

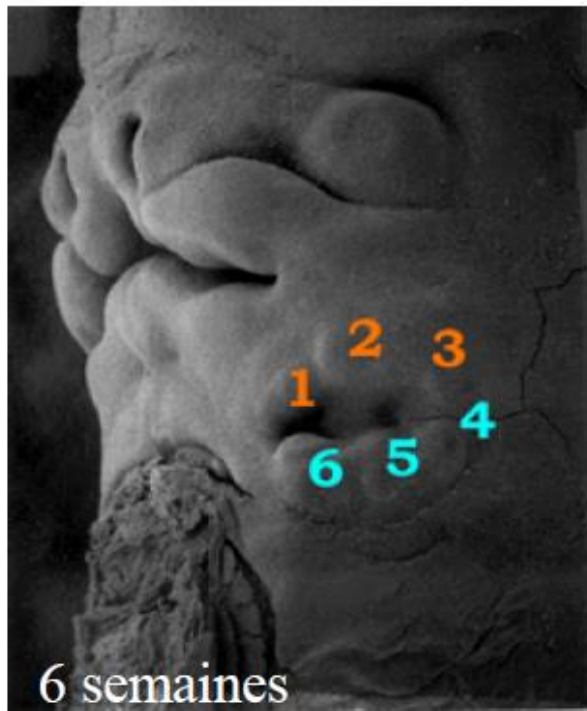


Passos-Bueno MR et al. Am J Med Genet 2009

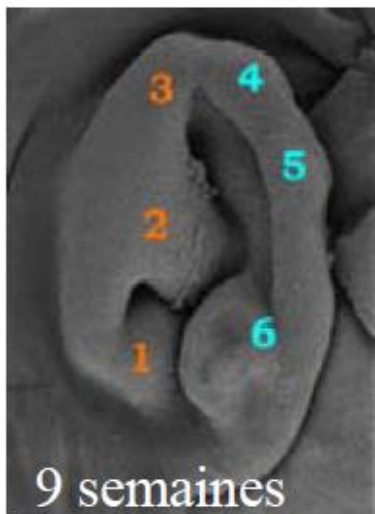
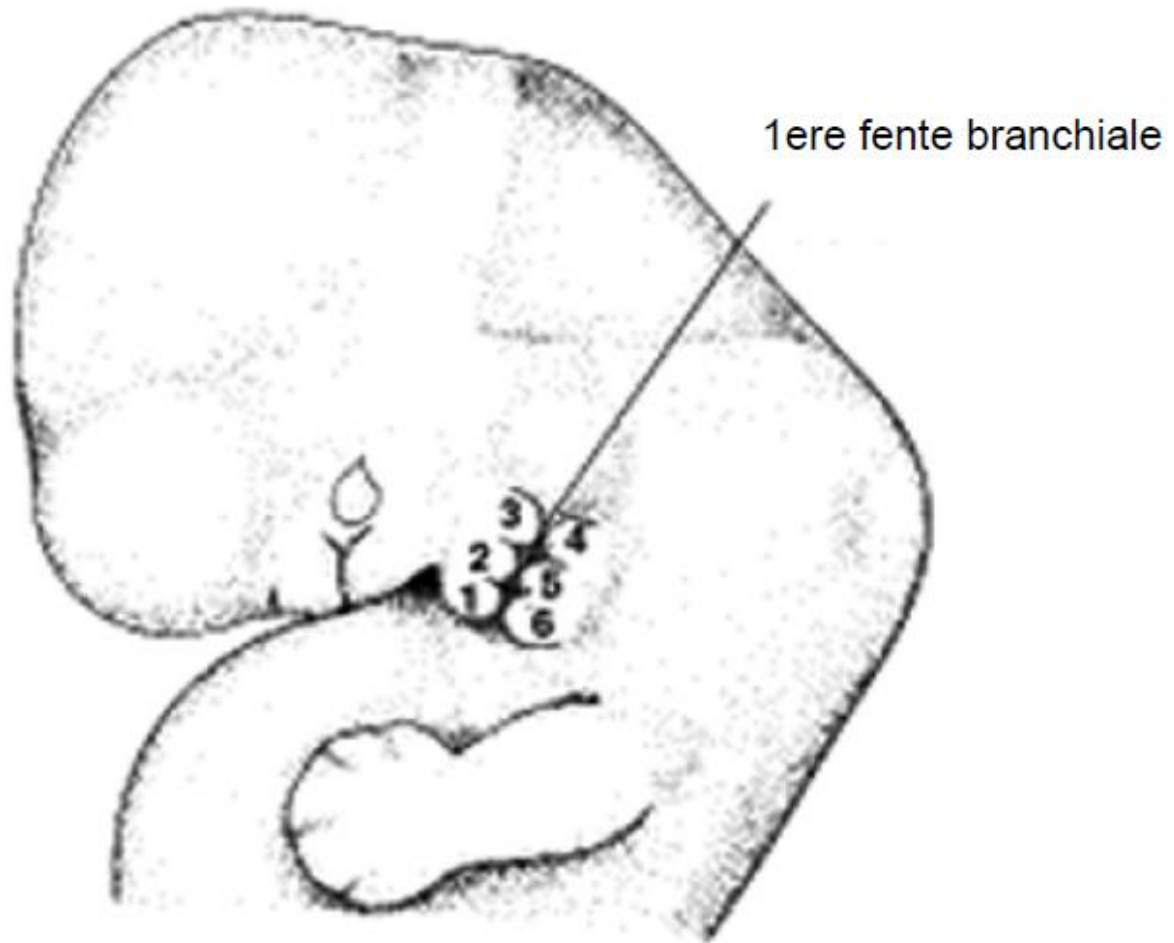
Les oreilles externe et moyenne dérivent des 1er et 2ème arcs branchiaux, l'oreille interne dérive de la vésicule otique.

Le pavillon d'oreille ou auricule résulte de la fusion de six bourgeons mésenchymateux qui entourent la première fente branchiale

La 1ere poche pharyngée endodermique fusionne avec le 1^{er} sillon ectodermique pour donner le tympan

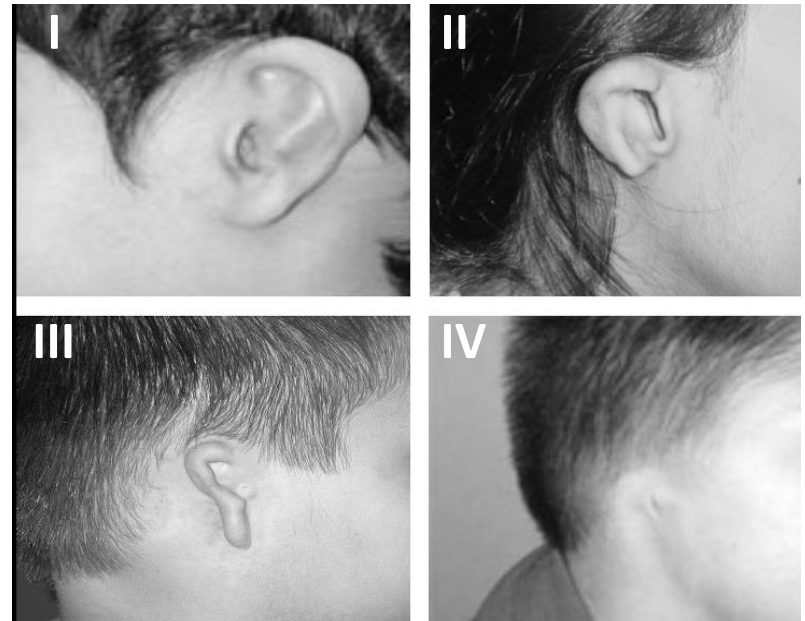
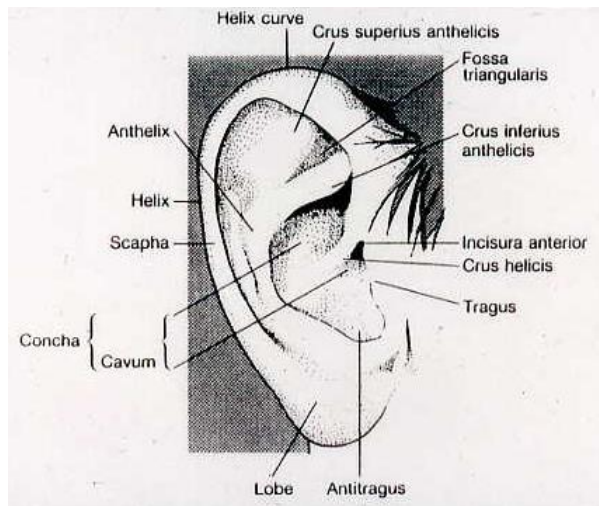


OREILLE EXTERNE



OAVS: Anomalies Oreilles

- Anotie, microtie
- Dysplasie de l'oreille externe : malformations du pavillon, ACAE
- Dysplasie de l'oreille moyenne: malformations ossiculaires
- Atteinte bilatérale dans 35-50%
- Surdité de transmission +/- perception
- Tags et pits préauriculaires



4 grades de microtie (Alasti et al., J Med Genet 2009)



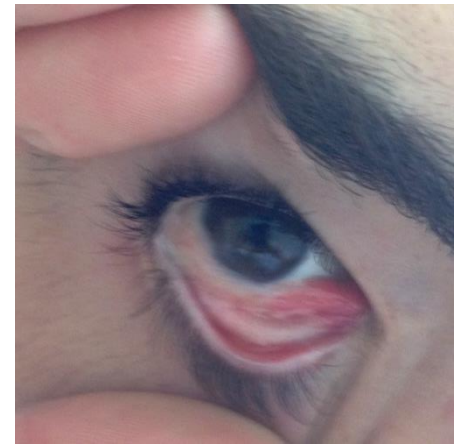
Condylomes ou Fibrochondromes prétragien



- ✓ Formation cutanée (+/- cartilage) de taille très variable (1-2 mm -> plusieurs cm)
- ✓ Reliée à la peau préauriculaire par un pédicule
- ✓ 0.3 - 1.5% nouveaux-nés (tester audition)
- ✓ Unilatéral ou bilatéral
- ✓ Unique ou multiples

Atteintes oculaires

- Dermoïde épibulbaire
- Colobome de la paupière supérieure
- Microphthalmie
- Anophtalmie
- Colobome de l'iris
- Dystopie des orbites
- Sténose des canaux lacrymaux
- Blépharophymosis

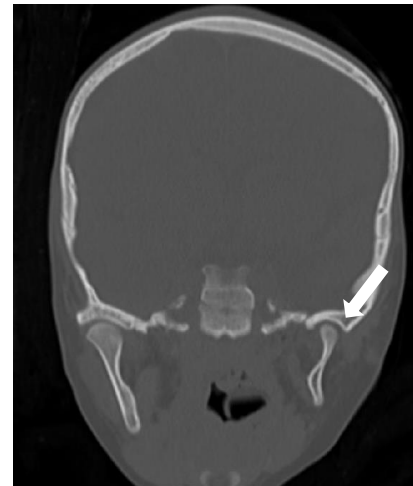




Microsomie hémifaciale



- Asymétrie faciale +++ avec microsomie hémifaciale
- Hypoplasie mandibulaire (branche montante et condyle++), malaire ou maxillaire supérieure
- Hypoplasie musculature de la face



TDM facial : hypoplasie mandibulaire et condyloire G
(Rooryck et al., Eur J Med Genet 2009)

Atteintes squelettiques > vertébrales

Atteinte des vertèbres

> cervicales+++

ou thoraciques

- Hémivertèbres
- Fusions vertébrales
- Vertèbres en papillon
- Puzzle vertébral

- Atteintes costales
(surnuméraires ou agénésie)
- Cyphose, scoliose
- Anomalies des extrémités



Autres atteintes



- Fente labio-palatine
- fente horizontale commissure labiale
- Atteintes cardiaques : CIV, CIA, SP, CAV, T4F, TGV
- Anomalies urogénitales: agénésie rénale, hydronéphrose, hypospadias
- Anomalies cérébrales: hydrocéphalie, ventriculomégalie, ACC
- Dysmorphie faciale: macrostomie, hypertélorisme, épicanthus, microrétrognathisme

Critères diagnostiques: HFM (1)

- Classification **SAT** par David et al. 1987 (Australie): Skeletal, Auricle and Tissue anomalies
- Classification **OMENS** 1991 > 154 patients HFM Children's Hospital (USA, Boston)

O: Orbital asymmetry

M: mandibular hypoplasia

E: Ear deformity

N: Nerve involvement

S: Soft Tissue deficiency

Signes additionnels: macrostomie (62%), condylomes préA (40%), déviation palais (39%), anomalies vertébrales/dermoïdes épibulbaires/anomalies costales (10%)

TABLE 2 Relationship of Mandibular Malformation and Other Anomalies in the OMENS System

<i>Mandible</i>	<i>Orbit</i>		<i>Nerve</i>		<i>Abnormal Ear and Soft Tissue</i>	
	<i>Normal</i>	<i>Abnormal</i>	<i>Normal</i>	<i>Abnormal</i>	<i>Either</i>	<i>Both</i>
M ₀ (n=11)	11 (100%)	0	11 (100%)	0	4 (36%)	7 (64%)
M ₁ (n=63)	63 (100%)	0	27 (43%)	36 (57%)	34 (54%)	29 (46%)
M ₂ (n=54)	54 (100%)	0	30 (56%)	24 (44%)	18 (33%)	36 (67%)
M ₃ (n=16)	9 (56%)	7 (44%)	5 (31%)	11 (69%)	2 (12%)	14 (88%)

Shown as number of cases and % of total cases within each mandibular category.

Vento et al., Cleft Palate Craniofac J. 1991

OMENS* Cousley et al. 1993

Critères diagnostiques: HFM (2)

Table 2 Guidelines for the minimum diagnostic criteria for HFM.

-
- I** Ipsilateral mandibular *AND* ear (external/middle) defects
 - II** Asymmetrical mandibular *OR* ear (external/middle) defects in association with:
 - two or more indirectly associated anomalies**OR*
 - a positive family history of HFM
-

*An indirect association of anomalies implies that these are not related normally either in terms of developmental fields or function. For example, mandibular and masticatory muscle malformations are embryologically and functionally linked, and therefore should not be viewed as separate occurrences, in this context. Conversely, there is no direct association between mandibular defects and facial nerve palsy.

Critères diagnostiques: OAVS

Table 1
Classification of 53 patients with OAVS

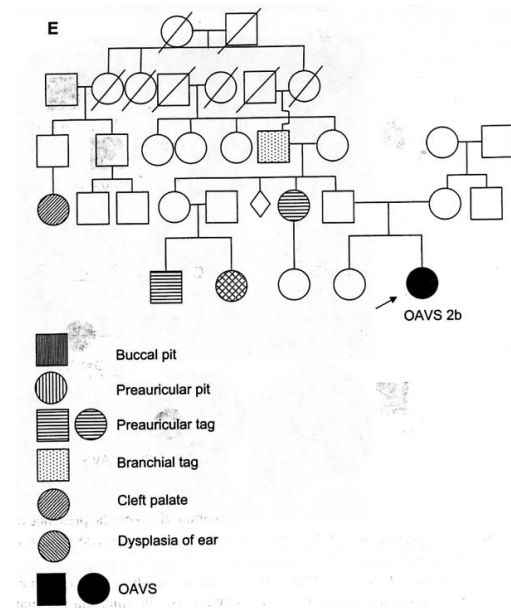
Group	Minimal diagnostic criteria	Patients with OAVS (N = 53)
1u	unilateral Microtia	3
1b	bilateral	6
2u	unilateral Microtia/preauricular tag + hemifacial microsomia	20
2b	bilateral	14
3u	unilateral Microtia/preauricular tag + hemifacial microsomia + vertebral anomalies	3
3b	bilateral	7

Score pronostique chiffré basé sur l'ensemble des malformations

Spectre « complet » du Goldenhar: microtie, MHF, anomalies vertébrales et dermoïdes épibulbaires

> 7.5% des patients

Formes familiales : apparenté porteur de fibrochondromes



Principal anomalies	Study A (%) ⁸⁸	Study B (%) ⁷	Study C (%) ¹⁰	D
<i>Head and face*</i>				
Hemifacial microsomia†	–	83	84	49
Macrocephaly	–	–	5	
Microcephaly	–	8	–	
Cleft lip/palate	15–22		18	17.8
Macrostomia/facial cleft	1762		13	
Facial nerve palsy	10–45		–	3.5
<i>Ear</i>				
Anotia or microtia†	66–99	100‡	70	95
Preauricular tags†	34–81		67	44
Preauricular sinus/pit	6–9		7	
Hearing loss	50–66§	85	68	
<i>Ocular</i>				
Epibulbar dermoids	4–35	22	31	7.7
Coloboma of the upper eyelid	12–25	8	11	
Microphthalmia	–	10	12	
Orbital dystopia	15–43	–	–	
Lacrimal duct atresia/stenosis	11–14	–	–	
Velopharyngeal insufficiency	35–55	–	–	
Vertebral anomalies	16–60¶	53	35	24
Congenital heart defects	4–33	15	27	28
Anomalies of extremities	3–21	12	–	
Developmental delay	–	9**	14	
Central nervous system anomalies	5–18	17††	2††	
Urogenital anomalies	4–15	18	7‡‡	
Pulmonary anomalies	1–15	–	–	
Gastrointestinal anomalies	2–12	–	–	

- A. Cousley and Calvert 1997, Heike and Hing 2009
- B. Tasse et al., 2005 (N=53)
- C. Rooryck et al., 2010 (N=95)
- D. Barisic et al., 2014 (N=259)

Modifié d'après Tassabehji et al., *J Med Genet* 2014

Présentation anténatale de l'OAVS

- Registre EUROCAT: anomalies anténatales détectées dans 19% des cas, 70% des cas anténataux avec atteintes multiviscérales
- Vingtaine de cas publiés
- Présentation hétérogène, cas plus sévères qu'en post-natal
- 1/3 des cas avec lésions asymétriques de la face foetale
- Triade caractéristique anténatale:
 - HFM
 - Anomalies des oreilles
 - Microphthalmie
- 47% d'anomalies du SNC (hydrocéphalie)
- 47% avec oligo/hydramnios



Etiologies de l'OAVS

- **Causes non génétiques**

- Théorie de la disruption vasculaire (*Poswillo, 1975*)
- Diabète gestationnel
- Causes toxiques: thalidomide, acide rétinoïque, primidone, cocaïne
- Médicaments vasoactifs: pseudoéphédrine, ibuprofène, aspirine..
- Tabagisme pendant le premier trimestre de la grossesse

Etiologies de l'OAVS

- **Causes génétiques**
- Anomalies chromosomiques diverses ++
- Cas familiaux 5 à 10%
 - Transmission autosomique dominante++
- Pénétrance incomplète, expressivité variable
 - Transmission autosomique récessive
- La plupart des cas sont **sporadiques++**
- Hypothèse épigénétique:
 - Plus grande incidence de l'OAVS dans les grossesses gémellaires, et dans les PMA
 - Discordance de jumeaux monozygotes
 - Faible héritabilité

Anomalies chromosomiques

Published chromosomal anomalies in patients with phenotypic characteristics of OAVS

Chromosomal abnormality	Reference
Deletion in 1p22.2–p31.1	35
Deletion 5q13.2	37
Deletion 5p15 (5p15.33–pter)	39 40 41 42
Duplication 10p14–p15	43
Deletion in 12p13.33	44 45
Duplication 14q23.1	46 47
Deletion 14q31.1q31.3	48
Deletion 15q24.1	49
Trisomy 18	50
Deletion 22qter	51
Deletions 22q11.2	52 53 54
Trisomy 22	55
Duplication 22q11.1–q11.21	56 57
Partial 22 trisomy of the 22q11 region	58
X chromosome aneuploidies	59 60 61
Translocation t(9;18)(p23;q12.2)	62
Inversion inv9(p11;q13)	63
Inversion inv14(p11.2;q22.3)	64
Mosaicism of trisomy 7	65
Mosaicism of trisomy 9	66 67
Mosaicism of trisomy 22	66

OAVS/Goldenhar Génétique

Gènes candidats séquencés dans des cohortes humaines:

- *GSC*: liaison au locus 14q32 dans une famille informative (*Kelberman; et al Hum Genet 2001*)
- *BAPX1*: expression allélique déséquilibrée suite à la dérégulation épigénétique par déacétylation d'histones (*Fischer et al; Hum Mol Genet 2006*)

Modèles animaux (souris): gènes impliqués dans le développement cranio-facial → formation des 1^{er} et 2^e arcs branchiaux:

- *Hfm*: microsomie hémifaciale et microtie unilatérale
- *GSC*: défaut de la mandibule
- *Dlx2*: réduction du squelette du 1^{er} arc et du maxillaire
- *Et-1*: réduction du volume de la mâchoire
- *MHox*: réduction de l'articulation temporo-mandibulaire
- *Hoxa-2*: duplication du 1^{er} arc dans le 2nd
- *Far*: malformations cranio-faciales sévères, mort précoce dans les 24h, transmission autosomique récessive

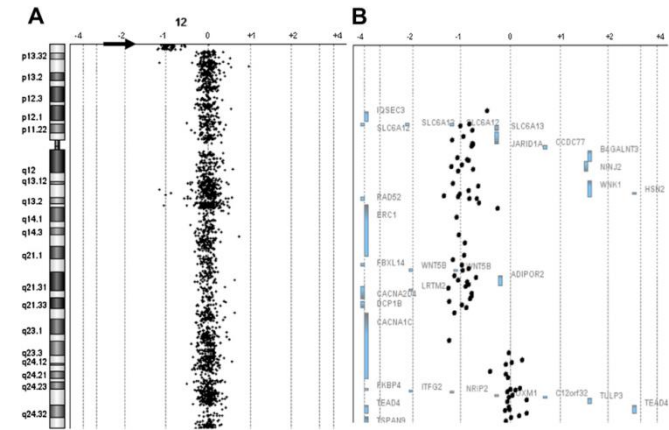


Aucun gène identifié chez l'homme

projet ANR GOLDGEN 2012-2015

Dr C ROORYCK THAMBO - laboratoire MRGM

- AO Gis-Maladies Rares 2007-2009
- 160 patients OAVS recrutés
 - Dont 10 Foetus
- Recherche de remaniements par CGH-array*:
 - **19 %** de CNVs non polymorphiques
 - Rares CNV *de novo* (3%): del 5p15, del 8q13.3 (BOR), del 12p13.33*, del 15q24*
- Exploration de gènes candidats inclus dans ces CNVs



projet ANR GOLDGEN 2012-2015

Dr C ROORYCK THAMBO - laboratoire MRGM

- Critères minimaux d'inclusion OAVS:
 - Microtie uni ou bilatérale asymétrique++
et/ou dysplasie de l'oreille externe: malformations du pavillon, des lobes..
et/ou dysplasie de l'oreille moyenne: atrésie du CAE, anomalies des osselets
 - Microsomie hémifaciale > ASYMETRIE
- Investigation de gènes candidats identifiés par exome