

db

helo

ej~~z~~

~~j~~o

## Два клинични случая с мутация на ELMO2 ген, асоцииран с костни васкуларни малформации

Малина Станчева<sup>1</sup>, Кристиан Нетцер<sup>2</sup>,  
Давид Майнц<sup>3</sup>, Мерт Каракая<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Медико-дентален център „Медива“, София

<sup>2</sup> PAN-Klinik and Neumarkt, Кьолн, Германия

<sup>3</sup> Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie,  
Universitätsklinikum Köln, Klinik and poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin,  
SPZ-HamatoLOGie u. Onkologie, Кьолн, Германия

<sup>4</sup> Humangenetic Uniklinik Köln, Кьолн, Германия

### Резюме

Костните васкуларни малформации представляват 0.2% от всички костни тумори. Описани са при 5 семейства в медицинската литература. Малформацията се характеризира с тежка и прогресивна съдова експанзия в костите на лицево-челюстната област, съпроводена понякога с дефекти на коремната стена като диастаза на мускулус ректус абдоминис и супраумбиликалния шев, в основата на които е нарушено RAC1 сигнализиране.

Авторите представят 3-годишно момче с български произход от четвърта патологична бременност с гестационен диабет, хидрамнион. Първите две бременности завършват с мъртвораждане на плод с церебрални кисти и сърдечни малформации, трета бременност – здраво дете. Пренатално в VII тр. е диагностициран междупредсърден дефект, отворен форамен овале. След раждането се установява диастаза на мускулус ректус абдоминис. При ерупция на кучешките зъби се наблюдава значителен едем, кървене, гингивална хипертрофия, поява на лицев дисморфизъм с лицева асиметрия в мандибуларна, максиларна област и орбитата. КТ ангиографията на мандибулата показва артерио-венозна малформация. По време на опит за вземане на проба / ексцизия се наблюдава масивно кървене, което налага коли – емболизация, след което е отстранена аневризмална костна киста. Лечение със сиrolimus е било проведено за няколко месеца. Осеммесечното по-малко братче на пациента е с умбиликална херния. Молекулярният анализ с NGS по Sanger установява при пациента и неговият по-малък брат патогенен хомозиготен вариант на ELMO2 гена (NM\_133171: c.579\_603dup, p.Leu202Profs\*47. Дватама родители са носители на патогенен хетерозиготен вариант.

**Ключови думи:** ELMO2 ген, костни васкуларни малформации

## Two clinical cases with ELMO2 mutations associated with intraosseous vascular malformations

Malina Stancheva<sup>1</sup>, Christian Netzer<sup>2</sup>,  
David Maintz<sup>3</sup>, Mert Karakaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Medico-Dental Center “Mediva”, Sofia

<sup>2</sup> PAN-Klinik and Neumarkt, Cologne, Germany

<sup>3</sup> Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie,  
Universitätsklinikum Köln, Klinik and poliklinik für Kinder- u. Jugendmedizin,  
SPZ-HamatoLOGie u. Onkologie, Cologne, Germany

<sup>4</sup> Humangenetic Uniklinik Köln, Cologne, Germany

### Abstract

Intraosseous vascular malformations are rare abnormalities that account for 0.2% of all bone tumors, with described 5 families in medical literature. The malformation is characterized by severe and progressive blood vessel expansion within the craniofacial bodies, variably accompanied by midline abnormalities such as diastasis recti and supraumbilical raphe by impeding the RAC1 signaling. The authors present a 3 year-old boy of Bulgarian origin from fourth pathological pregnancy with gestational diabetes, treated by diet, hydramnios, consanguineous parents, two stillbirths with cerebral cysts and cardiac malformation. Prenatally in VII m.l. was diagnosed atrial septal defect, open foramen ovale. After birth was found diastasis of m.rectus abdominis. The eruption of canines was associated with edema and bleeding, gingival hypertrophy. There was a noticed facial dysmorphism with facial asymmetry in the mandibular, maxillary region and orbit. CT angiography of mandibula showed arteriovenous malformation. During an attempt for taking a sample / excision a massive bleeding started that imposed coli – embolization after which an excision of the aneurismal bone cyst was performed. Treatment with sirolimus was performed for several months. The 8-month-old brother of the patient has an umbilical hernia. The molecular testing with next generation sequencing by Sanger showed pathogenic homozygous variant of ELMO2 gene (NM\_133171: c.579\_603dup, p.Leu202Profs\*47 in the patient and his brother. Both parents harbored a pathogenic heterozygous variant.

**Keywords:** ELMO2 gene, intraosseous vascular malformations

### Кореспонденция:

Д-р Малина Станчева, гм  
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

### Correspondence:

Dr. Malina Stancheva, MD, PhD  
e-mail: malinastancheva@yahoo.com

## Въведение

Костните васкуларни малформации (VMOS, OMIM 606893) представляват 0.2% от всички костни тумори. До настоящия момент в медицинската литература са били описани 5 семейства със спорадични мутации на ELMO2 гена, асоциирани с костни малформации. ELMO2 генът кодира Engulfment and cell motility protein, което води до нарушено RAC1 сигнализиране.

Заболяването се характеризира с тежка и прогресивна съдова експанзия в костите на лицево-челюстната област, съпроводена понякога с дефекти на коремната стена като диастаза на мускулус ректус абдоминис и супраумбиликална шева. Лицевият дизморфизъм наподобява на черубизъм, тъй като мандибуларната кост се заменя с фиброзна тъкан.

След пубертета настъпва бърза експанзия във всички краниални кости с повишено интракраниално налягане и масивно кървене – спонтанно или индуцирано от хирургична намеса, което може да бъде животозастрашаващо. Емболизацията, склеротерапията или хирургичните манипулации забавят прогресирането на заболяването, но все още няма етиологично лечение.

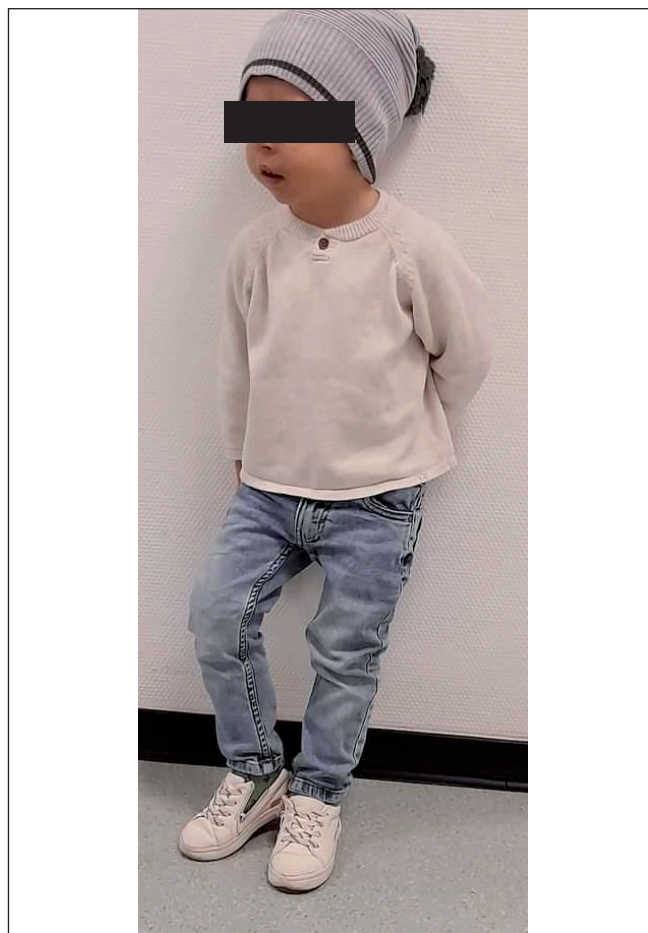
## Цел

Целта на нашата работа е да бъде описана клиничната картина, хода на заболяването и приложеното лечение при двама български пациента с доказани мутации на ELMO2 гена.

## Материал и методи

Използвани са следните клинични методи: фамилен анамнез, анамнез, консултация с педиатър, детски невролог, клиничен генетик, имунолог. Генетичните методи включват екстракция на ДНК от кръв с EDTA, обогатяване на кодираниите секвентни участъци и на граничните екзон/интрон преходи с Agilent SureSelect Human All Exon V7 и последващо масивно паралелно секвениране – Next generation sequencing (NGS) със секвенатор Illumina NextSeq 500 като генен панел тип B при двете деца и техните родители, анализ на виртуален геномен панел тип B за гена ELMO2 на геномна ДНК. Идентифицираните патогенни варианти, отговарящи на вътрешните изисквания за качество по отношение на дълбочината на секвениране, са били верифицирани чрез секвениране по Sanger. Областите в рамките на Core-гените, в които не всяка база е покрита поне 20x или които заради хомология в генома не могат да бъдат анализирани чрез NGS, са допълнително анализирани чрез секвениране по Sanger.

Приложени са неврорадиологичните методи: КТ на глава, КТ ангиография, МРТ на глава, психологични тестове: скрининг тест на детското развитие Denver II.



Фигура 1. Пациент с костна васкуларна малформация в областта на мандибулата

## Резултати

Авторите представят двама пациенти от кръвно-родствени родители с установен патогенен генетичен вариант на ELMO2 гена: тригодишно момче с български произход и неговия по-малък брат, от четвърта и пета бременност на майката. Първите две бременности на майката завършват с мъртвораждане на плод с церебрални кисти и сърдечни малформации, трета бременност – здраво дете. Пренатално по време на бременността с по-голямото дете в VII тр. е диагностициран междупредсърден дефект, отворен форамен овале. След раждането се установява диастаза на мускулус ректус абдоминис. При ерупция на кучешките зъби се наблюдава значителен едем, кървене, гингивална хипертрофия, поява на лицев дисморфизъм с лицева асиметрия в мандибуларна, максиларна област и орбитата (фигура 1, таблица 1). Ехокардиографията показва отворен форамен овале. КТ ангиографията на мандибулата показва хиперперфундирана артерио-венозна малформация в раздут ramus mandibulae с артериално кръвоснабдяване, най-вероятно от а. Lingualis.

По време на опит за вземане на проба се наблюдава масивно кървене, което налага коли – емболизация, след

**Таблица 1. Клинични симптоми на описаните в литературата и при нашите пациенти**

Клинични симптоми, описани в литературата	Пациент 1	Пациент 2
Пол	м	м
Първи симптоми	Увеличаване на лицеви кости	–
Хог	Прогресивен	–
Лицева асиметрия	+	–
Краниофациални кости	+	–
Ключица	–	–
Ребра	–	–
Гръбначен стълб	–	–
Гингивално кървене	+	–
Ектопична ерупция на зъби	+	–
Екзофталм	+	–
Загуба на зрение	–	–
Повишено вътречерепно налягане	+	–
Анемия	+	–
Алкална фосфатаза	+	–
Ангиографска находка	Киста	–
Лечение на остро кървене	Коли-емболизация	–

което е отстранена аневризмална костна киста. Лечение със сиролимус е било проведено за няколко месеца. В хода на клиничното проследяване пациентът е бил с оплакване от често кървене от носа. След проведено антибактериално лечение с амоксицилин и клавуланова киселина за 10 дни във връзка с тонзилофарингит пациентът поддържа субфебрилна температура за 3 седмици. При поява на симптоми на МРД е направена КТ на глава в Германия с данни за мозъчен абсцес, наложил неврохирургична намеса. Назначена е антибактериална терапия за 3 месеца. МРТ на глава, проведено в България след провеждане на неврохирургично лечение във връзка с мозъчен абсцес, показва постоперативни промени с характеристика на поренцефална киста. Визуализираната абсцесна кухина е значително редуцирана по обем и е без данни за рестрикция на водните молекули. По периферията на описаната зона се наблюдава нехомогенно контрастиране. Персистират описани хипоинтензни зони, отговарящи на отложен хемосидерин вдясно окципитално, без данни за патологично контрастиране. В областта на десния таламус персистира визуализирана хипоинтензна зона в секвенцията,

чувствителна към разпадните продукти на хемоглобина.

Към настоящия момент 8-месечното по-малко братче на пациента е с единствен симптом – умбиликална херния. Молекулярният анализ с NGS по Sanger установява при пациента и неговият по-малък брат патогенен хомозиготен вариант на ELMO2 гена (NM\_133171: c.579\_603dup, p.Leu202Profs\*47. Двамата родители са носители на установения патогенен хетерозиготен вариант.

### Обсъждане

Описани са двама български пациенти с нова мутация на ELMO2 гена, която до момента не е описвана в българската медицинска литература. Идентифицираната молекулярно-генетична находка е класифицирана като патогенна (вариант категория 5), поради следните причини:

1. На база на сравнение на материала със сървърта Exome variant, обхващащ 6500 пакета данни за екзоми с браузъра ExAC (~60,000 екзома), с браузъра gnomAD (123,000 eurfd r ~15,000 генома) и с базата данни dbSNP, се намериха данни, които да удоверяват, че при тази промяна в секвенцията

става въпрос за стандартен вариант, срещащ се при неизвестни лица.

2. Както е известно, за посоченото заболяване мутационният *map frameshift* мутация е патогенен.

Предишни две бременности на майката завършват с мъртвораждания на плод с церебрална киста и сърдечна малформация, което налага включването на заболяването в диференциалната диагноза на пациенти със сходна пренатална ехографска находка.

Клиничната картина на описаните от нас пациенти е подобна на описаните в литературата от Arda Cetinkaya et al. през 2016 г. [1]. Началото на заболяването при първия случай е в кърмаческия период след ерупция на млечни зъби, подобна на описаните в литературата.

Основен диагностичен метод е КТ ангиографията, което се потвърждава и при наблюдавания от нас пациент. Към настоящия момент не се установяват промени в неврологичния статус на фона на прекаран мозъчен абсцес, но клиничното наблюдение на пациента продължава. При втория клиничен случай се наблюдава единствено пъпа херния, описана като симптом на заболяването в литературата, но като цяло ходът на заболяването е прогресиращ, което налага клинично проследяване и своевременно провеждане на лечение.

Проведеното лечение със сиролимус за няколко месеца досега не е било провеждано в литературата при това заболяване и е необходимо продължително наблюдение, за да може да бъде оценен терапевтичният ефект. В процес на обсъждане е провеждане на терапия с талидомид.

Към настоящия момент първият пациент ежедневно приема рутаскорбин, а при нужда във връзка с гингивалната хипертрофия се прилага лосион, съдържащ нистатин, вит. А, глицерин, риванол и анестезин, хранителни добавки за подобряване на костната плътност. При наличие на желязодефицитна анемия се прилага лечение с железни препарати. При кървене от носа успешно се третира с емофикс и хемостоп гел. От клинично значение при рецидивиращи кръвоизливи от носа е провеждане на антибиотична профилактика и проследяване на клиничното състояние на пациента, чрез редовно измерване на базалната температура. При втория пациент се прилага единствено симптоматично лечение с мултивитаминови.

Приложените скринингови тестове на детското развитие показват нормално нервно-психическо развитие на двете деца, които израстват в билингвална среда. Предложена е генетична консултация и пренатална диагноза при следваща бременност.

### **Заклучение**

Авторите представят двама български пациенти с костна васкуларна малформация с доказана нова мутация на ELMO2 гена. Описана е клиничната картина, терапевтичното поведение и резултатите от клиничното наблюдение.

### **Библиография**

1. Cetinkaya A, Xiong JR, Vargel I, et al. Loss-of-Function Mutations in ELMO2 Cause Intraosseous Vascular Malformation by Impeding RAC1 Signaling. *Am J Hum Genet.* 2016 Aug 4;99(2):299-317.