

MALATTIA DI OLLIER E SINDROME DI MAFFUCCI: INDAGINI MOLECOLARI PRESSO LA SC MALATTIE RARE SCHELETRICHE - RIZZOLI

DIAGNOSTICA MOLECOLARE

Si che l'indicazione e l'opportunità di effettuare indagini molecolari è da discutere e valutare nei singoli casi da parte del medico specialista, preferibilmente nell'ambito di consulenza genetica, e che la capacità di evidenziare alterazioni a carico dei geni *IDH1*, *IDH2* e *PTH1R* è variabile in relazione alla metodica e alla tipologia di campione analizzato.

Gli esami che possono essere effettuati a fini diagnostici presso il Laboratorio di Genetica Molecolare della SC Malattie Rare Scheletriche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli sono:

- Ricerca di varianti nei geni *IDH1*, *IDH2* e *PTH1R* su campione di tessuto affetto (ottenuto da biopsia della lesione e/o intervento chirurgico a carico di lesione).

*È riportata in letteratura la presenza di varianti patogeniche a carico dei geni *IDH1*, *IDH2* e *PTH1R* nella maggior parte dei pazienti con malattia di Ollier e Sindrome di Maffucci¹. Queste varianti si definiscono somatiche, sono cioè presenti solo nel tessuto colpito (encondromi, condrosarcomi e anomalie vascolari), mentre sono assenti nel sangue. Qualora fosse disponibile e idoneo all'indagine, è possibile ricercare queste varianti sul tessuto prelevato in sede chirurgica. Dati i rischi collegati alla procedura, non si effettuano prelievi biotipici in assenza di un'indicazione al trattamento chirurgico.*

Esami che al momento **NON** vengono effettuati a fini diagnostici:

- Ricerca di varianti nei geni *IDH1*, *IDH2* e *PTH1R* su sangue.

In una minoranza dei pazienti, le varianti menzionate potrebbero essere rilevabili anche nel sangue². Va considerato però che la probabilità di individuare una variante responsabile della patologia su DNA estratto da prelievo di sangue venoso è molto bassa e che, in caso di risultato negativo, non si può

¹ El Abiad, J. M., Robbins, S. M., Cohen, B., Levin, A. S., Valle, D. L., Morris, C. D., & de Macena Sobreira, N. L. (2020). Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. *American journal of medical genetics. Part A*, 182(5), 1093–1103.

² Poll, S. R., Martin, R., Wohler, E., Partan, E. S., Walek, E., Salman, S., Groepper, D., Kratz, L., Cernach, M., Jesus-Garcia, R., Haldeman-Englert, C., Choi, Y. J., Morris, C. D., Cohen, B., Hoover-Fong, J., Valle, D., Semenza, G. L., & Sobreira, N. L. M. (2022). Disruption of the HIF-1 pathway in individuals with Ollier disease and Maffucci syndrome. *PLoS genetics*, 18(12), e1010504.

comunque escludere la presenza delle suddette varianti a livello delle lesioni cartilaginee o vascolari. In considerazione di questi aspetti, è preferibile effettuare l'analisi molecolare su DNA estratto da campione di tessuto. Al fine di aumentare la probabilità di rilevare tali varianti su DNA estratto da prelievo di sangue venoso, sarebbe necessario utilizzare metodiche diverse, non ancora validate per malattia di Ollier e Sindrome di Maffucci.

- Ricerca acido D-2-idrossiglutarico nelle urine.

La presenza di livelli elevati di questo acido nelle urine è una caratteristica della condromatosi metafisaria con aciduria D-2-idrossiglutarica³. Sebbene sia stato ipotizzato che tale aumento possa essere riscontrato anche in pazienti con diagnosi di malattia di Ollier o Sindrome di Maffucci, le attuali evidenze scientifiche non sono ancora sufficienti per introdurre questo test nella routine diagnostica.

³ Bayar, A., Acun, C., Dursun, A., Verhoeven, N., Bonafé, L., Keser, S., & Superti-Furga, A. (2005). Metaphyseal enchondrodysplasia with 2-hydroxy-glutaric aciduria: observation of a third case and further delineation. *Clinical dysmorphology*, 14(1), 7-11.