

Progetti innovativi per le malattie rare

Osteogenesi Imperfecta: Correlazione genotipo-fenotipo osseo e impiego di nuovi esami strumentali del tessuto osseo

Gemma Marcucci,¹ Elisabetta Pelo², Guido Scoccianti³, Mariangela Di Gia³, Domenico Campanacci³, Laura Masi⁴

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze.

²Unità Diagnostica Genetica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli Studi di Firenze.

³Dipartimento di Oncologia Ortopedica e Chirurgia Ricostruttiva, Careggi, Università degli Studi di Firenze.

⁴Dipartimento Muscoloscheletrico e Organi di Senso; Centro Coordinamento Malattie rare dello scheletro, SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osse, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze.

Abstract

L'osteogenesi imperfecta (OI) comprende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare caratterizzate da alterazioni del tessuto connettivo, che causano deformità ossee, deficit di crescita e fragilità scheletrica. Inoltre, l'OI può essere accompagnata da sclere blue, perdita dell'udito, disturbi respiratori, disordini cardiaci, problemi dentali, vascolari, cutanei e muscolo-tendinei. La prevalenza è stimata 1/10.000 - 1/20.000 e l'età di esordio è variabile e dipende dalla gravità della malattia. In passato, l'OI era considerata una collagenopatia di tipo I, successivamente è stato compreso che esistono diverse forme di OI, non tutte causate da mutazioni dei due principali geni codificanti il collagene tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*), determinanti alterazioni quantitative o qualitative delle catene alfa1 e alfa2. Tale gruppo di patologie viene classicamente suddiviso in molteplici sottotipi, con manifestazioni molto variabili, che variano da forme lievi a forme letali nel periodo perinatale. Le principali manifestazioni cliniche dell'OI tipo 1 comprendono deformazioni ossee, statura normale o solo leggermente bassa, sclere blu e assenza di dentinogenesi imperfetta (DI). OI tipo 2 si manifesta alla nascita con fratture multiple delle coste e delle ossa lunghe, significative deformità ossee, allargamento delle ossa lunghe, diminuzione della densità minerale ossea cranica, sclere scure, morte neonatale per lo più conseguente ad insufficienza respiratoria. I segni clinici prevalenti dell'OI tipo 3 sono bassa statura, facies triangolare, scoliosi grave, sclere grigie e DI. OI tipo 4 è di gravità intermedia tra il tipo I e III. OI tipo 5 è caratterizzata da statura moderatamente o leggermente bassa, calli ossei iperplastici, sclere bianche e assenza di DI. Le forme di OI tipo 6-9 sono clinicamente simili ai tipi 2-4. Nel 95% dei casi, l'OI è dovuta a mutazioni dei geni *COL1A1* e *COL1A2* con trasmissione autosomica dominante. Sono state osservate, recentemente, forme di OI autosomiche recessive (< 10% dei casi), dovute a mutazioni dei geni *LEPRE1*, *CRTAP* e *PP1B*, coinvolti nella sintesi e/o assemblaggio delle fibre collagene. Esse sono forme clinicamente gravi e caratterizzate da numerose fratture e complicanze. Infine, ad oggi vi sono alcune forme di OI con causa genetica ancora sconosciuta. Nell'OI, un approccio multidisciplinare risulta essere di fondamentale importanza in termini di diagnosi, trattamento e follow-up. La sfida ad oggi più importante è sicuramente il trattamento della OI poiché ad oggi non esiste una terapia risolutiva della patologia.

Presso la SOD Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, in collaborazione con la SOD dell'Ortopedia Oncologica, è nato in quest'ultimo anno un ambulatorio condiviso per le malattie rare dello scheletro dove viene intrapresa una valutazione clinica multidisciplinare. Inoltre, in collaborazione con la Genetica Medica è stata messa a punto l'analisi genetica di un pannello di geni responsabili di malattie rare dello scheletro. Nell'ambito della SOD, oltre alla MOC (mineralometria ossea computerizzata) DEXA (Dual X-ray Absorptiometry), è presente un'ampia strumentazione per la valutazione della densità minerale ossea in



termini quantitativi e della qualità ossea, comprendente ecografo REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry), in grado di valutare la densità minerale ossea, resistenza e microarchitettura ossea e software applicati alla metodica MOC quali il “Bone Strain Index (BSI)”, che permette di valutare la resistenza ossea, e il “Trabecular bone score”, software in grado di valutare le caratteristiche tridimensionali delle trabecole ossee.

Ciò ha dato l’opportunità di sviluppare uno studio di coorte, monocentrico, su pazienti affetti da osteogenesi imperfecta, al fine di eseguirne una caratterizzazione genetica, dei geni di più recente scoperta, per i pazienti adulti senza mutazione genetica accertata. Successivamente si provvederà ad una correlazione genotipo-fenotipo osseo, follow up a lungo termine delle complicanze ossee nei pazienti trattati con terapie anti-riassorbitive, confronto tra metodiche strumentali classiche ed innovative di valutazione della densità minerale ossea e applicazione di nuove indagini strumentali volti a valutare la qualità ossea nel lungo termine.

Tale studio potrà essere utile per ampliare le conoscenze sulla correlazione genotipo-fenotipo dei geni di più recente scoperta. Successivamente, i risultati dello studio contribuiranno a comprendere gli effetti a lungo termine delle terapie attualmente in atto in termini di complicanze ossee (fratture da fragilità) e valutazione a lungo termine della densità minerale ossea e qualità ossea, data la scarsità di dati pubblicati in letteratura. Infine, l’impiego di nuove metodiche strumentali potrà fornirci risultati sul possibile impiego e utilità di tali esami nella diagnostica della fragilità ossea e nel follow up a lungo termine in questi pazienti.