

## 症例報告

# IDH1 p.R132C 変異を有し進行性に悪性転化した Ollier 病合併多発神経膠腫の 1 例

渡邊 元<sup>1)</sup>, 藤井 雄<sup>1)\*</sup>, 花岡 吉亀<sup>1)</sup>, 田中 美幸<sup>2)</sup>, 岩谷 舞<sup>3)</sup>, 堀内 哲吉<sup>1)</sup>

1) 信州大学医学部脳神経外科

2) 信州大学医学部小児科

3) 信州大学医学部附属病院臨床検査部

**要旨**：21 歳男性。1 歳時に Ollier 病と診断、15 歳時に偶発的に多発神経膠腫を認めた。その後増大したため、3 回摘出術を施行した。遺伝子解析では IDH1 p.R132C 変異を認め、病理組織診断では悪性転化を認めた。集学的治療でも腫瘍は制御されず、23 歳時に死亡した。Ollier 病は IDH1/2 変異を有す稀な疾患であり、神経膠腫をしばしば合併する。しかし、IDH1/2 変異に対する遺伝子解析や長期フォローアップを実施した報告は非常に限られている。Ollier 病合併神経膠腫では IDH1/2 変異の遺伝子解析は病態解明の一助となる可能性があり、複数科での長期フォローアップが重要と考えられる。

**Key words**：Ollier 病, IDH 変異, 神経膠腫, 悪性転化, DNA シークエンス

## はじめに

Ollier 病は内軟骨腫が多発する非常に稀（発生頻度：10 万人に 1 人）な非遺伝性疾患であり<sup>1)</sup>、イソクエン酸脱水素酵素 (IDH) の体細胞モザイク変異を有している<sup>2)</sup>。類縁疾患として内軟骨腫が多発し血管腫が合併する Maffucci 症候群という疾患が知られている。Ollier 病や Maffucci 症候群の合併疾患として、IDH1/2 変異関連の腫瘍である神経膠腫を発症することがあり<sup>2)~7)</sup>、悪性転化することが報告されている<sup>7)</sup>。Ollier 病、Maffucci 症候群ともに頭蓋内腫瘍を合併することが知られているが<sup>3)</sup>、Ollier 病が 16.3% であるのに対し Maffucci 症候群が 4.5% と Ollier 病の方が多く傾向にある<sup>3)</sup>。これまで IDH1/2 変異について遺伝子解析を用いて検討した報告は非常に限られており、さらにフォローアップ期間も比較的短期間の報告が多いため、Ollier 病や Maffucci 症候群に合併した神経膠腫の IDH1/2 変異の出現頻度や予後など不明な点が未だ多く残されている。IDH1/2 変異は神経膠腫の独立した予後因子であるため、その解析は神経膠腫の病態や診断を決定する上で重要である<sup>8)</sup>。

今回我々は、8 年間の経過で進行性に悪性転化した Ollier 病合併多発神経膠腫に対して複数回摘出術を施行し、IDH1 変異の遺伝子解析を実施した症例を経験したので報告する。さらに文献レビューを行い、Ollier 病合併多発神経膠腫における IDH1/2 変異の遺伝子解析の意義やその可能性について考察する。

## 症 例

症例：21 歳男性

主訴：小脳腫瘍の再増大

既往歴：Ollier 病、急性骨髄性白血病、B 細胞性急性リンパ球性白血病。

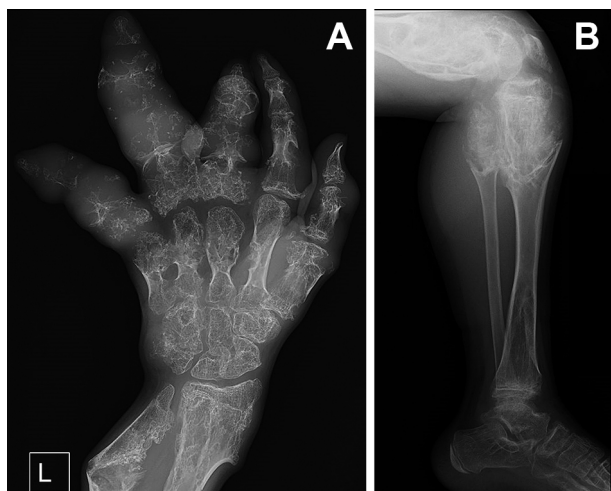
家族歴：特記事項なし。

現病歴：1 歳時：不明熱精査目的に施行した手および下腿 X 線検査にて骨透亮像を認め (Fig. 1)、骨生検にて Ollier 病と診断された。頭部 MRI では明らかな異常は認めなかった (Fig. 2A, H)。

5 歳時：血液検査にて汎血球減少を認め、骨髄生検により急性骨髄性白血病と診断された。化学療法 (AML99 プロトコル)<sup>9)</sup>にて寛解が得られた。

15 歳時：不明熱精査目的に施行した骨髄生検にて B 細胞性急性リンパ性白血病と診断された。治療前評価目的に施行した頭部 MRI にて、偶発的に右前頭葉および右小脳半球、左橋外側に FLAIR 高信号域を認めた (Fig. 2B, I)。腫瘍が疑われたが、無症候のため画像フォローアップとした。B 細胞性急性リンパ球性白血病に対して化学療法 (東京小児がん研究グループプロトコル)<sup>10)</sup> および臍帯血移植を施行し、寛解が得られた。

18 歳時：頭部 MRI にて右前頭葉および右小脳病変の増大を認めた (Fig. 2C, J)。右前頭葉病変は比較的安全に摘出可能と考えられたため、外科的に全摘出した。HE 染色では軽度の浮腫を伴う線維性背景をベースに、軽度の核異型を伴った細胞の増加があり、微小嚢胞形成を伴っていた (Fig. 3A)。免疫組織化



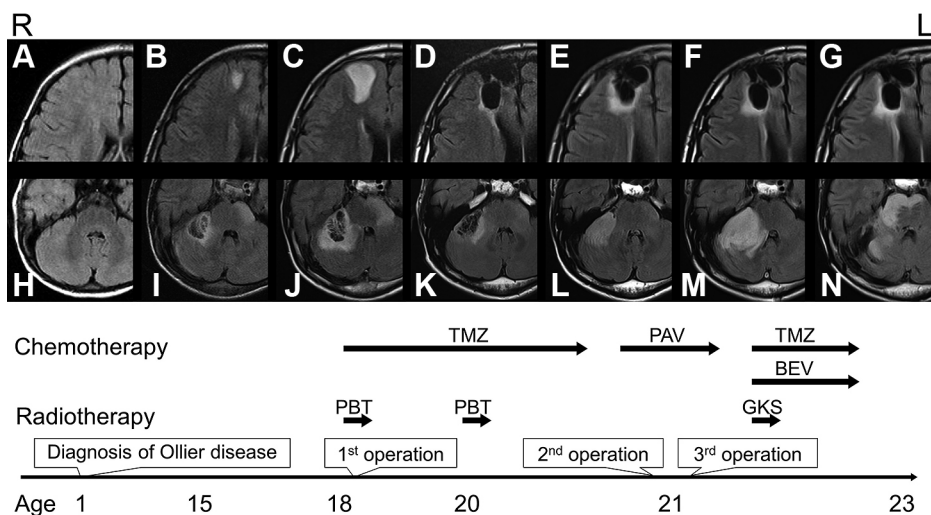
**Fig. 1** X-ray imaging of the left hand and lower extremity at 1 year of age in the present case.

A: Left hand X-ray imaging shows multiple radiolucent lesions in the radius, ulna, metacarpal bones, and phalanx bones, suggesting enchondromas. B: Left lower extremity X-ray imaging reveals multiple lytic expansile lesions in the distal femur, proximal tibia, and fibula.

学では IDH1 p.R132H を抗原とする IDH1 は陰性であった (Fig. 3D) ため本人の同意のもと、IDH 遺伝子解析を行なった (「Ollier 病および Maffucci 症候群における IDH1/2 遺伝子変異解析 (試験番号: 587)」)。ダイレクトシーケンス (サンガー法) では右前頭葉皮質下の腫瘍本体では IDH1 c.394C>T (p.R132C) 変異が確認された (Fig. 3F) が、腫瘍摘出にあたりやむなく採取した腫瘍直上の脳表組織では上記変異は確認されなかった (Fig. 3E)。また、その他の免疫組織化学では MGMT は腫瘍細胞の核は陰性、p53 は腫瘍細胞の核に陽性であった。FISH では 1p/19q 共欠失を認めなかった。腫瘍の増殖能を示す Ki-67 標識率は 1.9% であった。以上より IDH1 p.R132C 変異を有する diffuse astrocytoma, WHO Grade II と診断された。小脳および橋病変は摘出困難と判断し、陽子線治療 (54 Gy/30 分割) およびテモゾロミドによる化学療法を施行した。

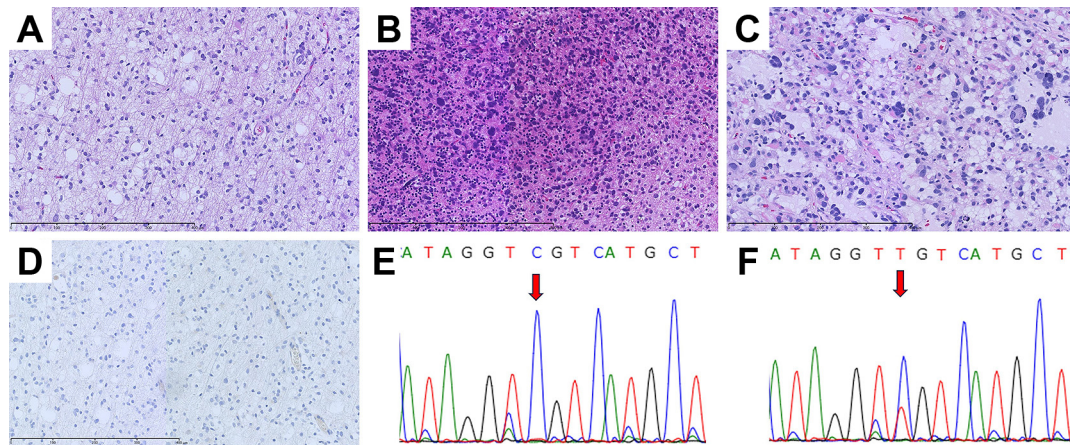
20 歳時: 小脳および橋病変の縮小が得られた (Fig. 2K) が、右前頭葉摘出腔周囲に再発および右帯状回に新規病変を認めたため (Fig. 2D), 右前頭葉および帯状回に対して陽子線治療 (54 Gy/30 分割) を追加した。右帯状回病変は消失し、右前頭葉病変も制御された (Fig. 2E)。テモゾロミドは術後 2 年間で服用したが、右小脳半球病変が急速増大し (Fig. 2L), 造影効果を伴った。メチオニン PET でも高集積であり再発と判断した。

21 歳時: テモゾロミドを再開したが、制御不能であったため、右小脳半球病変を部分摘出した。HE 染色では核異型度の



**Fig. 2** Chronological FLAIR and treatment in the present case.

Right frontal lobe (upper: A–G) and posterior fossa lesions (lower: H–N) are chronologically shown in axial FLAIR. A, H: At the age of 1, FLAIR shows no evidence of abnormal lesion. B, I: At the age of 15, FLAIR shows high-intensity lesion in the right frontal lobe, cerebellar hemisphere, and left pons. C, J: At the age of 18, the aforementioned lesions enlarged. Total removal of the right frontal lobe lesion (1<sup>st</sup> operation) followed by proton beam therapy (PBT) for the posterior fossa lesions were performed. Temozolomide (TMZ) therapy was introduced. D, K: At the age of 20, FLAIR shows regrowth of the right frontal lobe lesion. PBT for the right frontal lobe lesion was performed. The posterior fossa lesions decreased. E, F, G: The right frontal lobe lesion was well controlled. L: At the age of 21, the right cerebellar lesion enlarged. M: Partial removal of the right cerebellar lesion was performed (2<sup>nd</sup> operation) due to failed procarbazine–ACNU–vincristine (PAV) therapy. Five months after the 2<sup>nd</sup> operation, the residual lesion enlarged. Partial removal of the residual cerebellar lesion was performed (3<sup>rd</sup> operation). TMZ therapy with bevacizumab (BEV) was started, with gamma knife surgery (GKS) for residual posterior fossa lesions. N: At the age of 23, the right cerebellar tumor enlarged to the brainstem.



**Fig. 3** Histological and immunohistochemical images of the 1st (A, D–F), 2nd (B), and 3rd (C) operation specimens.

A: Hematoxylin and eosin (HE) staining of the right frontal lobe tumor shows mild nuclear atypia of tumor cells and a dense fibrillar background with mild edema. B: HE staining of the right cerebellar tumor shows greater cellularity and nuclear atypia than 1st operation. Microvascular proliferation and necrosis were absent. C: HE staining of the right cerebellar tumor shows mitosis and necrosis. D: Immunohistochemical staining for IDH1 p.R132H is negative. E: DNA sequence reveals IDH wild type in the superficial right frontal cortex. F: DNA sequence reveals *IDH1* c.394C>T (p.R132C) mutation in the right frontal lobe tumor. Scale bar = 400  $\mu$ m (A–D).

増悪や核分裂像を認めましたが、壊死性変化や微小血管増殖はみられなかった (Fig. 3B)。免疫組織化学では、IDH1 は陰性であった。Ki-67 標識率は 12% であった。以上より anaplastic astrocytoma, WHO grade III への悪性転化と診断された。後療法として PAV 療法 (プロカルバジン+ニムスチン+ビンクリスチン) を 3 クール施行した。右前頭葉病変は制御されていたが (Fig. 2F)、右小脳病変が増大し右中小脳脚に進展したため (Fig. 2M)、摘出術 5 か月後に再手術目的に入院となった。

入院時現症：身長 153.5 cm, 体重 45.3 kg, 体温 36.9°C, 血圧 107/60 mmHg, 脈拍 77 bpm, KPS 90%。

入院時神経学的所見：E4V5M6, 顔面麻痺なし, 聴力低下なし, 四肢に運動麻痺なし, 反復拮抗運動障害なし, 指鼻試験巧緻, 膝踵試験拙劣, 歩行安定。

検査所見：AST 18 U/l, ALT 15 U/l, UN 19.4 mg/dl, Cre 0.71 mg/dl, 白血球 7,460/ $\mu$ l (好中球 5,880/ $\mu$ l, リンパ球 1,220/ $\mu$ l)。

画像所見：頭部 MRI では右前頭葉の摘出腔周囲に FLAIR 高信号域を認めたが、2 回目の摘出時と比較して明らかな変化はない (Fig. 2F)。右小脳半球病変は増大し、右中小脳脚まで進展している (Fig. 2M)。

手術所見：前回の右外側後頭下開頭を拡大した。ナビゲーションおよび超音波検査で右小脳半球の腫瘍を確認し摘出した。腫瘍は灰白色で軟らかく易出血性であった。術中迅速診断は高悪性度神経膠腫であった。5-アミノレブリン酸による術中蛍光診断では赤色の発光を認め、上記診断に矛盾しないものであり蛍光部を可及的に摘出した。

病理所見：HE 染色では核異型度のさらなる増悪を認め、多数の核分裂像や壊死性変化も認めた (Fig. 3C)。免疫組織化学では、IDH1 は陰性、MGMT は腫瘍細胞の核に陽性 (陽性率 10%)、p53 では腫瘍細胞の核は陰性化しており、ATRX の腫瘍細胞の核は陰性であった。Ki-67 標識率は 24% であった。以上

から glioblastoma, WHO grade IV と診断された。

術後経過：治療経過から PAV 療法は無効と考えられたため、テモゾロミドを再開しアバスチンを新規に導入した。右前頭葉および帯状回病変は明らかな増悪なく経過した (Fig. 2G) が、小脳の残存病変は脳幹部へと進展し (Fig. 2N)、経時的に難聴や顔面および左上下肢麻痺などの神経症状の増悪を認めた。術後 11 か月後、局所制御目的にガンマナイフ治療 (37.5 Gy/15 分割) を開始したが、9 回目照射後に治療継続困難となったため中止した。術後 13 か月後、嚥下障害が出現し、胃瘻造設を行った。術後 15 か月後、四肢麻痺により通院困難となり、緩和医療に移行した。術後 16 か月後、死亡した。

## 考 察

Ollier 病や Maffucci 症候群は *IDH1/2* の体細胞モザイク変異を有する非遺伝性疾患であり早期接合後に生じるとされている<sup>2)7)</sup>。一方、*IDH1/2* 変異は神経膠腫においても代表的な遺伝子異常であり、予後良好因子である。IDH はイソクエン酸と  $\alpha$ -ケトグルタル酸とを相互に変換する酸化還元酵素である。*IDH1/2* 遺伝子に変異が起こると、酵素活性により細胞毒性をもつ D-2-ヒドロキシグルタル酸 (D-2HG) が産生され、これが神経膠腫などの腫瘍の発生や増殖に寄与すると言われている<sup>11)</sup>。*IDH1/2* 変異のうち、Ollier 病や Maffucci 症候群は *IDH1* 遺伝子の 132 番目のアミノ酸であるアルギニン (R) がシステイン (C) に置換された *IDH1* p.R132C、神経膠腫はアルギニン (R) がヒスチジン (H) に置換された *IDH1* p.R132H を認めることが多い<sup>8)12)13)</sup>。変異の出現頻度は、Ollier 病や Maffucci 症候群では *IDH1* p.R132C が 39~65% と最も多く、*IDH1* p.R132H が 15~17.3% と続く<sup>12)13)</sup>。一方、神経膠腫においては *IDH1* p.R132C が 3.6~4.6% と稀であるのに対し、*IDH1* p.R132H は 83~91% と大半を占めている<sup>8)</sup>。このように Ollier 病や Maffucci 症候群と神経膠腫では *IDH1/2* 変異のサブタイプの出現頻度が異なる。Ollier 病に

Table 1 Summary of reported cases of glioma associated with Ollier disease with evidence of *IDH1/2* mutations

Case	Authors (year)	Age at glioma diagnosis (years)	Location	Histology	IDH mutation	Follow-up duration (years)	Outcome
1	Bonnet C, et al. (2016) <sup>2)</sup>	28	Frontal and temporal	OA	IDH1 p.R132H	2.5	Alive
2		30	Frontal and temporal	O	IDH1 p.R132H	4.0	Dead
3		31	Frontal and parietal	GBM	IDH1 p.R132H	0.8	Dead
4	Achiha T, et al. (2018) <sup>6)</sup>	31	Frontal	OA	IDH1 p.R132H	1.0	Alive
5		32	Frontal	O	IDH1 p.R132H	1.5	Alive
6	Tan CL, et al. (2018) <sup>7)</sup>	20	Left parietal Left frontal Right frontal	NA AA → GBM DA	IDH1 p.R132H IDH1 p.R132H IDH2 p.M131I	8.0	Dead
7	Al Rumeih AS, et al. (2020) <sup>5)</sup>	23	Frontal	DA	IDH1 p.R132C	NA	NA
8	Corvino S, et al. (2022) <sup>14)</sup>	33	Frontal, temporal, and insular	DA	IDH1 p.R132H	5.0	Alive
9	Ikeda H, et al. (2023) <sup>4)</sup>	23	Right frontal Left frontal	O DA	IDH1 p.R132H	1.8	Alive
10	Present case	15	Frontal Cerebellar Pontine	DA AA → GBM NA	IDH1 p.R132C	8.0	Dead

AA: anaplastic astrocytoma, DA: diffuse astrocytoma, GBM: glioblastoma, NA: not available, O: oligodendroglioma, OA: oligoastrocytoma.

合併した神経膠腫は本症例を含めてこれまでに 33 例が報告されており、そのうち *IDH1/2* 変異について遺伝子解析を実施した症例は 10 例 (30.3%) に限られる<sup>2)4)14)</sup> (Table 1)。また、Maffucci 症候群に合併した神経膠腫の報告はこれまでに 12 例と少なく、*IDH1/2* 変異について遺伝子解析を実施した症例は 4 例とさらに限られる<sup>2)15)16)</sup>。Ollier 病においては、*IDH1 p.R132C* 変異を有する症例は本症例を含め 2 例と稀であり<sup>5)</sup>、殆どの症例が一般的な神経膠腫と同様に *IDH1 p.R132H* を有している。*IDH1 p.R132H* 変異を有する Ollier 病は神経膠腫発症リスクが高いとする報告があるが<sup>2)</sup>、*IDH1 p.R132C* 変異を有する Ollier 病であったとしても、本症例のように致命的な経過を辿る神経膠腫があることを知っておく必要がある。つまり、Ollier 病と診断された症例では、*IDH1/2* 変異のサブタイプに関わらず、注意深い定期的な頭部画像検査が必要と考えられる。

Ollier 病合併神経膠腫において、*IDH1 p.R132C* 変異を有する症例の報告が少ない理由として、以下の二つが考えられる。第一に、*IDH1 p.R132C* 変異細胞は脳内では自然淘汰され腫瘍化できない可能性が考えられる。神経膠腫中の D-2HG の濃度は *p.R132H* < *p.R132C* < *p.R132S/p.R132G/p.R132L* と報告されており、前述した神経膠腫の *IDH1* の変異部位の出現頻度と逆相関している<sup>17)</sup>。このため *IDH1 p.R132C* 変異細胞は細胞毒性のある D-2HG の濃度が高くなりすぎることによって腫瘍化する前に自己崩壊する可能性が考えられる<sup>17)</sup>。第二に、本症例のように実際には *IDH1 p.R132C* 変異を有しているにも関わらず検出されていない、偽陰性の可能性が考えられる。現在普及している免

疫染色は *IDH1 p.R132H* のみが検出可能であり、*IDH1 p.R132C* などの他のサブタイプは DNA シークエンスを行わなければ現状検出することができない。過去の報告でも *IDH1 p.R132H* の免疫染色のみが実施され *IDH1/2* 変異なしとしているものが散見される<sup>18)19)</sup>。本症例は DNA シークエンスを行うことで *IDH1 p.R132C* 変異を検出することができた。Ollier 病合併神経膠腫に対して DNA シークエンスを含む遺伝子解析を実施することで、*IDH1/2* 変異の各サブタイプの「真」の出現頻度を把握することができれば、病態解明の一助となる可能性がある。

Ollier 病において合併する悪性疾患は軟骨肉腫が 30.6% と最多であり、神経膠腫を含む脳腫瘍が 16.3% と 2 番目に多いことが知られている<sup>3)</sup>。Ollier 病に合併した神経膠腫は、一般的な神経膠腫と比較すると若年発症や多発病変が多い。本症例もこれまでの報告と同様、若年発症で多発病変を有していた。神経膠腫は経時的に悪性転化することが知られているが、Ollier 病に合併した神経膠腫では悪性転化の報告は少ない (Table 1)。これはフォローアップ期間が平均 2.3 年 (範囲: 0.8~5.0 年) と比較的短いことが影響している可能性がある (Table 1)。悪性転化した本症例を含めた 2 例は、フォローアップ期間が 8 年と比較的長かった。本症例では計 3 回摘出術を行い、WHO Grade II から Grade IV への悪性転化を病理組織診断学的に捉えた貴重な報告といえる。すなわち、Ollier 病に合併した神経膠腫も一般的な神経膠腫と同様に悪性転化する可能性があるため、長期フォローアップが重要と考えられる。また、Ollier 病では本症例にもみられた急性骨髄性白血病や軟骨肉腫などの腫瘍性疾患を合併

することが知られている<sup>2)3)</sup>。つまり、複数科の介入が必要となる疾患であるため、長期フォローアップする上で科を超えた横断的な連携が必要不可欠な疾患といえる。

以上、IDH1 p.R132C 変異を有する悪性転化した Ollier 病合併神経膠腫の 1 例を報告した。IDH 変異は神経膠腫の発症や予後において重要な要素の一つであるため、特に IDH1 p.R132C などの稀なサブタイプの検出は病態解明の一助となる可能性がある。将来、IDH1 p.R132H 以外の新規免疫染色の開発や DNA シークエンスの普及が望まれる。また、Ollier 病に合併した神経膠腫では報告は少ないものの悪性転化する可能性があるため、長期フォローアップを前提とした複数科での横断的な連携が重要である。

## 文 献

- Silve C, Jüppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 22:1:37.
- Bonnet C, Thomas L, Psimaras D, et al. Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:31.
- El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: patient survey and review of clinical literature. *Am J Med Genet A* 2020;182:1093-1103.
- Ikeda H, Yamaguchi S, Ishi Y, et al. Supratentorial multifocal gliomas associated with Ollier disease harboring IDH1 R132H mutation: a case report. *Neuropathology* 2023;43:413-420.
- Al Rumeih AS, Shaikh T, Lari A, et al. Diffuse astrocytoma and Ollier's disease. *J Neurol Res* 2020;10:240-244.
- Achiha T, Arita H, Kagawa N, et al. Enchondromatosis-associated oligodendroglioma: case report and literature review. *Brain Tumor Pathol* 2018;35:36-40.
- Tan CL, Vellayappan B, Wu B, et al. Molecular profiling of different glioma specimens from an Ollier disease patient suggests a multifocal disease process in the setting of IDH mosaicism. *Brain Tumor Pathol* 2018;35:202-208.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. WHO classification of Tumours, WHO Classification of Tumours Editorial Board, Central Nervous System Tumours, 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. p. 19-26.
- Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4007-4013.
- Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, et al. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 2015;102:602-610.
- 三木俊一郎, 市村幸一, 成田善孝. グリオーマ遺伝子検査の理解の基本と pitfall. *脳外誌* 2017;26:806-816.
- Amary MF, Damato S, Halai D, et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011;43:1262-1265.
- Amary MF, Bacsik K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 2011;224:334-343.
- Corvino S, Mariniello G, Corazzelli G, et al. Brain gliomas and ollier disease: molecular findings as predictive risk factors? *Cancers (Basel)* 2022;14:3464.
- Ashirov N, Mammadinova I, Moldabekov A, et al. A rare co-occurrence of maffucci syndrome and astrocytoma with IDH1 R132H mutation: a case report. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1056.
- Moriya K, Kaneko MK, Liu X, et al. IDH2 and TP53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome. *Cancer Sci* 2014;105:359-362.
- Pusch S, Schweizer L, Beck AC, et al. D-2-Hydroxyglutarate producing neo-enzymatic activity inversely correlates with frequency of the type of isocitrate dehydrogenase 1 mutations found in glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:19.
- Nishtha Y, Maya B, Shetty SS, et al. A case of ollier's disease with P53 mutation positive and IDH1 (R132H) negative multicentric gliomas. *Neurol India* 2020;68:657-659.
- Pearce P, Robertson T, Ortiz-Gomez JD, et al. Multifocal supratentorial diffuse glioma in a young patient with Ollier disease. *J Clin Neurosci* 2012;19:477-478.

**COI** : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

**\*Corresponding author** : 藤井雄

信州大学医学部脳神経外科 (〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

## Malignant transformation of Ollier disease-related multiple glioma with IDH1 p.R132C mutation

Gen Watanabe, M.D.<sup>1)</sup>, Yu Fujii, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yoshiki Hanaoka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Miyuki Tanaka, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Mai Iwaya, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Tetsuyoshi Horiuchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

1) Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

3) Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

**Abstract:** A 21-year-old man who was diagnosed with Ollier disease at the age of 1 year developed incidental multiple gliomas at the age of 15 years. Subsequently, the multiple gliomas enlarged and the patient underwent three surgical removals. Genetic analysis revealed the IDH1 p.R132C mutation in the gliomas, and histopathology showed malignant transformation. Despite multimodality treatment, the gliomas could not be controlled, and the patient died at the age of 23 years. Ollier disease is a rare disease with *IDH1/2* mutations and is often associated with gliomas. However, there are very few reports on genetic analysis of *IDH1/2* mutations and long-term follow-up in Ollier disease-related gliomas. Genetic analysis of *IDH* mutations may contribute to the elucidation of its pathogenesis. The cross-departmental collaboration is required for long-term follow-up of Ollier disease-related gliomas.

**Key words:** Ollier disease, IDH mutation, glioma, malignant transformation, DNA sequencing

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:474-479

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001955