

draft 03/2012

"SCREENING DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TONSILLECTOMIA, ADENOIDECTOMIA E MIRINGOTOMIA

Piacenza Luglio 2012

## **STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO**

"SCREENING DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TONSILLECTOMIA, ADENOIDECTOMIA E MIRINGOTOMIA"

Responsabile scientifico dello studio

Dott. Domenico Cuda

Dip Otorinolaringoiatria  
Ospedale Guglielmo da Saliceto  
Via Cantone del Cristo, 40  
29100 Piacenza

Questo protocollo di studio è stato concepito e sarà condotto riportato in conformità con i principi sanciti dalle linee guida di Buona Pratica Clinica (GCP) per quanto applicabili e in rispetto alla dichiarazione di Helsinki e delle linee guida vigenti in rispetto agli studi osservazionali.

## **Introduzione e Razionale**

Le Mucopolisaccaridosi (MPS) rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini metabolici caratterizzati dall'accumulo di glicosaminoglicani (GAG) a livello lisosomiale. L'incidenza complessiva è difficile da stimare a causa della scarsità di studi epidemiologici accurati, ma dai dati disponibili si stima che sia di 1:25.000 nati.<sup>1</sup>

La causa primaria di tale accumulo è la carenza o assenza di enzimi funzionali coinvolti nel catabolismo dei GAG. Questo porta all'accumulo progressivo dei GAG a livello di cellule, organi e tessuti, fino alla perdita di funzionalità, deterioramento clinico e progressiva disabilità. Le mucopolisaccaridosi condividono diversi segni e sintomi clinici, sebbene con diversi gradi di espressione: tra questi un decorso cronico e progressivo, un interessamento multisistemico, organomegalia, disostosi multipla e anomalie facciali. Possono essere colpiti l'occhio, l'orecchio, l'apparato respiratorio, il sistema cardiovascolare e le articolazioni. Un grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale caratterizzato da ritardo mentale è presente nella MPS I variante Hurler, nella MPS II variante Hunter e nella MPS III. Con l'andare del tempo, alcuni di questi danni possono divenire irreversibili. Di conseguenza, è fondamentale giungere ad una diagnosi precoce ed attuare specifici interventi causali il più precocemente possibile. La diagnosi delle MPS è spesso ritardata a causa del mancato riconoscimento delle prime manifestazioni di malattia, conseguente alla loro aspecificità. Soprattutto le forme più attenuate delle patologie, possono passare inosservate o venire erroneamente diagnosticate per diversi anni. Per alcune di queste patologie la disponibilità di una terapia specifica, consistente nel trapianto di cellule ematopoietiche staminali e/o in una terapia enzimatica sostitutiva, rende ancora più pressante la necessità di una diagnosi precoce.<sup>2,3</sup>

La prima fase delle indagini diagnostiche è rappresentata dal dosaggio dei GAG urinari. Essi sono decisamente aumentati in tutte le forme di MPS. Oggi è disponibile una metodica di facile esecuzione e di basso costo, altamente affidabile, che consente di dosare i GAG anche su un campione di urine sporadico, evitando la difficoltà di raccolta di urine delle 24 ore, spesso problematica in questi soggetti<sup>4</sup>. La documentazione di un'aumentata escrezione urinaria di GAG consente di porre una diagnosi generica di MPS, che va sempre confermata con la dimostrazione di un pattern anomalo dei GAG alla spettrometria tandem mass.<sup>5</sup> Per la definitiva diagnosi è necessario il dosaggio dell'enzima carente nei leucociti o nei fibroblasti in coltura e l'analisi molecolare, che devono essere eseguiti presso laboratori altamente specializzati.<sup>6</sup> Le manifestazioni cliniche di pertinenza otorinolaringoiatrica possono essere distinte in 3 gruppi: problemi otologici, ipertrofia tonsillare e problemi respiratori dovuti al deposito di GAG rispettivamente nelle trombe di Eustachio e nell'orecchio medio, nelle tonsille, nelle adenoidi e nella parete del faringe<sup>7</sup>. Dai dati provenienti dal Registro MPSI si evince che 1/3 circa dei pazienti affetti dalla forma a fenotipo attenuato (Scheie) di MPS presenta ipertrofia tonsillare<sup>8</sup> e che si manifesta, insieme ai problemi otologici, nei primi mesi/anni di vita<sup>9</sup>. Dall'analisi del registro MPS I si evince che il 70% dei pazienti ha riportato almeno un intervento chirurgico: la chirurgia otorinolaringoiatrica è stata la più frequente con una frequenza del 43% (adenoidectomia, tonsillectomia e miringotomia)<sup>10</sup>. Il 21% dei pazienti con adenoidectomia/tonsillectomia e il 19% di quelli con miringotomia sono stati sottoposti all'intervento prima della diagnosi<sup>10</sup>.

In Italia si è osservata una progressiva riduzione degli interventi per tonsillectomia, adenoidectomia: nel 2004 la prevalenza complessiva di tonsillectomia e adenoidectomia è stata rispettivamente del 9.4 e dell'1.3 per 10000; una frequenza specifica in età pediatrica non è disponibile (<18 anni)<sup>11</sup>.

Il registro MPSI ha dimostrato che la chirurgia otorinolaringoiatrica è quella più frequente nei pazienti con MPS, pertanto uno screening, mediante la valutazione quanti-qualitativa dei GAG urinari, su popolazioni ad alto rischio come quella dei pazienti pediatrici che sono stati sottoposti ad adenoidectomia, tonsillectomia e/o miringotomia, può essere utile al fine di valutare la reale prevalenza malattia delle MPS in questa popolazione di pazienti e utilizzare questo segno clinico per indirizzare a una diagnosi precoce di malattia.

draft 03/2012

## "SCREENING DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TONSILLECTOMIA, ADENOIDECTOMIA E MIRINGOTOMIA

Piacenza Luglio 2012

### **Obiettivo dello studio**

Determinare la prevalenza della sospetta MPS in una popolazione selezionata di pazienti che siano stati sottoposti a adenoidectomia, tonsillectomia e/o miringotomia.

### **Materiale e Metodi**

Lo studio è di osservazionale, non interventistico e multicentrico della durata di 1 anno dall'attivazione dell'ultimo centro coinvolto nello studio in cui a tutti i pazienti pediatrici consecutivi che siano stati sottoposti ad adenoidectomia, tonsillectomia e/o miringotomia verranno valutati i GAG urinari quantitativi e qualitativi.

### **Popolazione in Studio**

#### **Criteri di Inclusione**

- Età  $\leq 14$  aa al momento dell'intervento di tonsillectomia, adenodectomia e/o Miringotomia
- Consenso Informato Scritto da parte dei genitori o tutore

#### **Criteri di esclusione**

- Mancata firma del consenso informato da parte dei genitori o tutore o ritiro del consenso alla partecipazione allo studio clinico
- Pregresso trattamento o trattamento in corso con terapia enzimatica sostitutiva

### **Procedure**

I campioni di urina (5 ml) estemporanei saranno raccolti, tenuti a temperatura ambiente per non più di 2 ore, e quindi congelati al riparo dalla luce a  $-20^{\circ}\text{C}$ . I campioni così raccolti saranno spediti, tramite corriere, a gruppi di.....(da definirsi) per l'analisi al laboratorio di Screening Neonatale, Chimica Clinica e Farmacologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze

La valutazione quantitativa dei GAG urinari in rapporto alla creatinina urinaria verrà eseguita secondo il metodo di Auray-Blais et al<sup>5</sup>. Nel caso in cui la valutazione quantitativa dei GAG fosse positiva si procederà con la valutazione qualitativa dei GAG mediante spettrometria Tandem Massa secondo il metodo di Auray-Blais et al<sup>5</sup>.

Nel caso in cui l'analisi dei GAG urinari fosse positiva e compatibile con MPS, il paziente sarà ricontattato per poter eseguire un prelievo di sangue per il dosaggio dell'attività enzimatica su estratti di leucociti da effettuarsi presso un laboratorio specializzato, per ottenere la conferma diagnostica.

### **Numero di centri coinvolti e numerosità del campione**

Parteciperanno allo studio osservazionale almeno 4 UO di Otorinolaringoiatria: Prof D. Cuda, Ospedale Guglielmo da Saliceto PC; Dr. V.Tarantino, Osp Pediatrico G. Gaslini GE; Dr S. Bottero, Osp Bambin Gesù Roma e Dr N. Mansi AZ OSP SANTOBONO-PAUSILIPON, NA.

Si stima di poter arruolare almeno 2000 pazienti.

draft 03/2012

## "SCREENING DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TONSILLECTOMIA, ADENOIDECTOMIA E MIRINGOTOMIA

Piacenza Luglio 2012

### **Analisi Statistica**

Al fine di valutare la prevalenza delle mucopolisaccaridosi nella popolazione a rischio dei pazienti pediatrici che sono stati sottoposti a tonsillectomia, adenoidectomia e/o miringotomia verrà calcolato il rapporto tra pazienti con sospetta diagnosi di MPS/totale dei pazienti valutati e il relativo intervallo di confidenza. In base ai dati clinici ed anamnestici raccolti in un'apposita scheda di raccolta dati si andrà inoltre a valutare se, all'interno di questa popolazione selezionata, il gruppo di pazienti con sospetta diagnosi di MPS presenti dei parametri clinici peculiari che consentano per la loro frequenza o entità di corroborare ulteriormente il sospetto diagnostico o caratterizzare i pazienti.

### **Durata dello studio**

12 mesi dall'attivazione dell'ultimo centro coinvolto nello studio. Al termine di questo periodo sarà eseguita un'analisi dei dati raccolti e sarà valutato se la numerosità del campione sia congrua con le stime preliminari di arruolamento. In caso contrario il periodo di arruolamento sarà esteso di ulteriori 12 mesi.

Assicurazione

Data la natura osservazionale dello studio proposto, non sono necessarie polizze assicurative aggiuntive rispetto a quelle già previste per la normale pratica clinica.

### **Aspetti Etici**

Lo studio sarà condotto in accordo alle GCP, ai principi etici derivanti dalla Dichiarazione di Helsinki e dalla normativa vigente in materia di studi osservazionali.

### **Consenso informato**

Al genitore e/o tutore di ciascun paziente che rientrerà nei criteri di inclusione dello studio verrà proposto di mettere a disposizione un campione di urine del figlio/a per la valutazione quali-quantitativa dei GAG urinari e di acconsentire all'accesso e all'utilizzo dei dati personali e clinici del paziente ai fini di questa ricerca.

Ad ogni genitore/tutore del paziente sarà dato modo e tempo di leggere il modulo informativo e di richiedere qualsiasi chiarimento necessario. Se il genitore/tutore del paziente accetterà di partecipare, sarà raccolto il modulo di consenso firmato.

### **Comitato etico**

Lo studio osservazionale e la relativa documentazione saranno presentati al Comitato Etico competente per ogni centro. Lo studio comincerà solamente dopo aver ricevuto le autorizzazioni richieste secondo procedure interne dello stesso ente.

### **Privacy**

I dati sensibili del paziente saranno raccolti nella scheda raccolta dati o case report form (CRF) riportando soltanto le iniziali dei pazienti

### **Conservazione dei documenti**

La documentazione sarà disponibile, per eventuali controlli o ispezioni, per almeno 8 anni dalla chiusura formale dello studio.

### **Proprietà dei dati**

Il proprietario dei dati raccolti sarà il promotore dello studio.

### **Politiche di pubblicazione e comunicazione dei risultati**

Il responsabile scientifico dello studio si impegnerà nella stesura di un rapporto finale (relazione ufficiale e se possibile articolo scientifico) e a rendere pubblici i risultati al termine dello studio. I dati saranno resi pubblici in modo anonimo e presentati per quanto richiesto in modalità aggregata.

draft 02/2012

"SCREENING DELLE MUCOPOLISACCARIDOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TONSILLECTOMIA,  
ADENOIDECTOMIA E MIRINGOTOMIA

Piacenza Maggio 2012

## **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Coppa GV. Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidoses? *Rheumatology* 2011; 50: v1-v3
- <sup>2</sup> Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis, I: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase(laronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-8.
- <sup>3</sup> Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-33.
- <sup>4</sup> Coppa GV, Catassi C, Gabrielli O, et al. Clinical application of a new simple method for the identification of mucopolysaccharidoses. *Helv Paediatr Acta* 1987..42:419–423.
- <sup>5</sup> Auray-Blays C, Bherer P, Gagnon R, et al Efficient analysis of urinary glycoaminoglycans by LC-MS/MS in mucopolysaccharidoses type I, II and VI. *Mol Gen Met* 2011; 102: 49-56
- <sup>6</sup> Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA- Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009;123;19-29
- <sup>7</sup> Simmons MA, Bruce IA, Penney S, et al Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Ped Otorhinol* 2005; 69: 589-595
- <sup>8</sup> Thomas JA, Beck M, Clarke JTR et al Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidoses I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 421-427
- <sup>9</sup> Pastores GM, Arn P, Beck M, et al The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidoses type I. *Mol Gen Metab* 2007; 91: 37-47
- <sup>10</sup> Arn P, Wraith JE and Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I registry. *J Pediatr* 2009; 154: 859-864
- <sup>11</sup> SNLG 15. Appropriatelyzza e sicurezza degli interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia. Linee Guida MinSal aggiornamento 2011 pagg 11-12