

Afweer- en bijnierfunctie bij kinderen met CHARGE syndroom

Gepubliceerd: 20-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstellingen zijn:- het schatten van de prevalentie van centrale bijnierinsufficiëntie, gedefinieerd als een plasma cortisol respons

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Afweer- en bijnierfunctie bij CHARGE syndroom

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Aandoeningen van de bijnier
- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

CHARGE syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Fonds NutsOhra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bijnierinsufficiëntie, CHARGE syndroom, CHD7, Immuundeficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeksvariabelen

- De absolute aantallen immunologische cellen en concentratie immunoglobulines.
- De functionele T-cel respons en specifieke antilichaam concentraties.
- De absolute aantallen T cell rearrangement excision circles (TRECs)
- RNA profiel van genen die betrokken zijn in de immunologische pathways
- Het maximale cortisol niveau bij de low-dose ACTH test.

Uitkomstmaten:

- wel of geen immuun dysfunctie
- wel of geen centrale bijnierinsufficiëntie

Secundaire uitkomstmaten

- De klinische kenmerken en symptomen van immuun dysfunctie, gebaseerd op de resultaten van een vragenlijst
- De type CHD7 mutatie, welke geclassificeerd is in truncerende (i.e. nonsense, frameshift, deleties en genomic rearrangements) versus niet-truncerende (missense, splice site) mutaties. Deze zijn bekend bij de 40 CHARGE patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CHARGE (Colobomen, Hartafwijking, Atresie van de choanen, Retardatie van groei en/of ontwikkeling, Genitale afwijkingen en Externe en interne afwijkingen van oor en evenwichtsorgaan) syndroom is een complex ziektebeeld met een hoge morbiditeit. Het syndroom wordt veroorzaakt door een de novo dominante mutatie in het CHD7 gen. Kinderen met een truncerende mutatie van het CHD7 gen hebben in het algemeen een ernstiger fenotype dan kinderen met een niet-truncerende mutatie.

In ons eigen CHARGE patiënten cohort van de CHARGE polikliniek zijn een aantal patiënten onverwachts, en veelal onverklaard, overleden. Het CHARGE syndroom heeft klinisch overlap met het 22q11.2 deletie syndroom, een syndroom waar vaak immuundeficiënties bij voorkomen. Daarnaast komen bij het CHARGE syndroom stoornissen in de hypothalamus-hypofyse-as voor, die ook bij het Prader-Willi syndroom worden gezien. Bij Prader-Willi syndroom is aangetoond dat centrale bijnierinsufficiëntie voor kan komen, een conditie die de morbiditeit en mortaliteit beïnvloedt.

Ons doel is om te onderzoeken of stoornissen in de afweer- en bijnierfunctie onderdeel zijn van het complexe fenotype van CHARGE syndroom en daarom kunnen bijdragen aan de morbiditeit, en mogelijk mortaliteit, bij CHARGE syndroom.

Omdat kinderen met een truncerende mutatie van het CHD7 gen in het algemeen een ernstiger fenotype hebben dan kinderen met een niet-truncerende mutatie, gaan wij de immunologische observaties vergelijken in beide groepen types mutaties. Als centrale bijnierinsufficiëntie wordt gevonden, gaan wij deze correleren met het type mutatie, oftewel wij denken dat centrale bijnierinsufficiëntie vaker wordt gezien bij kinderen met een truncerende mutatie in het CHD7 gen dan bij kinderen met een niet-truncerende mutatie.

De resultaten van dit onderzoek kunnen aanleiding zijn voor vervolgonderzoek(en) met als uiteindelijke doelstelling evidence-based richtlijnen op te stellen voor de juiste diagnostiek naar afweer en bijnier dysfunctie en de begeleiding en behandeling van patiënten met CHARGE syndroom.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

- het schatten van de prevalentie van centrale bijnierinsufficiëntie, gedefinieerd als een plasma cortisol respons <500 nmol/l in de low-dose ACTH test (zie paragraaf 8.3.5 van het onderzoeksprotocol),
- het beschrijven van immuun dysfuncties, i.e. of individuele immunologische parameters afwijken van normale waarden en, zo ja welke parameters dat zijn,
- het schatten van de prevalentie van immuun dysfunctie, bij kinderen met CHARGE syndroom door een CHD7 mutatie.

De secundaire doelstellingen zijn:

- het beschrijven of er een relatie is tussen de resultaten van de immunologische bepalingen en:
- de aan- of afwezigheid van klinische symptomen van immuun dysfunctie, gebaseerd op de resultaten van een vragenlijst, en
- het genotype, i.e. truncerende versus niet-truncerende mutatie in CHD7

bij kinderen met CHARGE syndroom.

- het onderzoeken of centrale bijnierinsufficiëntie correleert met het type CHD7 mutatie, i.e. of centrale binier insufficiëntie vaker wordt gezien in kinderen met CHARGE syndroom veroorzaakt door een truncerende mutatie dan door een niet-truncerende mutatie
- het aangeven of vervolgonderzoeken nodig zijn voor het onderbouwen van evidence-based guidelines t.a.v. diagnostiek naar en behandeling van afweer- en bijneirfunctiestoornissen bij kinderen met het CHARGE syndroom.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een observationeel cross sectioneel onderzoek.

Voor het deel van het onderzoek met een controlegroep wordt er een case-control onderzoeksopzet toegepast.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek is zonder risico en de belasting is minimaal voor proefpersonen. Alle proefpersonen komen voor het onderzoek eenmalig naar het ziekenhuis. Het onderzoek duurt een halve dag.

Patiënten wordt gevraagd eenmaal een vragenlijst in te vullen (duur 15-20 min).

Er wordt beperkt lichamelijk onderzoek verricht: lengte, gewicht, zo nodig andere lichamelijke bijzonderheden. Voor het bepalen van de immuun- en bijnierfunctie wordt er eenmalig een infuus ingebracht door bevoegd personeel voor toediening van Synacthen (teststof bij de low-dose ACTH test) en voor bloedafnames. In totaal wordt er 12-15 ml bloed afgenomen, verdeeld in 4 sessies. Synacthen heeft zelden tot geen bijwerkingen.

De controle groep wordt gevraagd een verkort vragenlijst in te vullen (duur 5-10 min). Bij lichamelijk onderzoek worden alleen lengte en gewicht gemeten. Er wordt eenmalig een venapunctie verricht door bevoegd personeel voor 3 ml bloedafname.

Het is gerechtvaardigd om het onderzoek uit te voeren omdat een richtlijn opgesteld kan worden t.a.v. diagnostiek naar immuundeficiënties en bijnierinsufficiënties bij CHARGE kinderen en aanleiding geeft voor vervolgonderzoeken om evidence-based richtlijnen te onderbouwen. Stoornissen in de afweer- en/of bijnierfunctie kunnen dan tijdig onderkend worden en zo nodig behandeld worden. Hiermee hopen wij de morbiditeit, en mogelijk mortaliteit, van CHARGE syndroom te kunnen verlagen. Daartegenover is deelname aan het onderzoek zonder risico en de belasting is minimaal voor proefpersonen.

Het onderzoek kan alleen verricht worden met medewerking van kinderen met het CHARGE syndroom (groepsgebonden). Kinderen met CHARGE syndroom kunnen baat hebben bij deelname aan het onderzoek. Onderliggende stoornissen in de afweer- en/of bijnierfunctie kunnen tijdig worden gediagnosticeerd en zo nodig behandeld worden. De keuze om gezonde kinderen te includeren is om een immunologische bepaling betrouwbaarder uit te voeren en zo de resultaten bij CHARGE kinderen beter te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor patiënten:

- Vanaf de leeftijd 20 maanden (na doorlopen vaccinatieprogramma) tot 18 jaar.
- Bewezen CHARGE syndroom op basis van een CHD7 mutatie.

Voor controle groep:

- Vanaf de leeftijd 20 maanden tot 18 jaar.

- Broer of zus van een CHARGE patiënt zoals hierboven beschreven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor patiënten:

- Het gebruik van steroïden of andere medicatie die de afweer- en bijnierfunctie kunnen beïnvloeden.
- Elk teken van infectie wanneer de testen worden gedaan

Voor controle groep:

- Het gebruik van steroïden of andere medicatie die de afweer- en bijnierfunctie kunnen beïnvloeden.
- KNO problemen (onder behandeling bij een KNO arts, adenoïdectomie, tympanostomie, otitis media met effusie) in het laatste twee jaar.
- Elk teken van infectie wanneer de testen worden gedaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-10-2013
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	01-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL45445.042.13