

De prevalentie van de IGSF-1 mutatie bij kinderen die hypothyreoïdie ontwikkelen na starten met Groeihormoon behandeling.

Gepubliceerd: 23-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1) Vervolgstudie van project 2011_371: Het vaststellen of de 27 kinderen gevonden in die studie werkelijk een centrale hypothyreoïdie hadden, door middel van het aanvullen van de huidige gegevens met details uit de medische status. De gegevens die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38491

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De prevalentie van de IGSF-1 mutatie

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

hypothyreoïdie, te weinig schildklierhormonen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Groeihormoon behandeling, Hypothyreoïdie, IGSF-1 mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Vaststellen dat deze 27 kinderen die nu worden behandeld met thyroxine daadwerkelijk verdacht worden van een centrale hypothyroïdie. (gebaseerd op de concentraties van het FT4 en TSH voor start GH)
- Groeisnelheid evalueren en vergelijken met kinderen gediagnosticeerd met geïsoleerde Groeihormoon Deficiëntie.
- De prevalentie vaststellen van het voorkomen van een IGSF-1 mutatie in kinderen die een centrale hypothyroïdie ontwikkelen na start GH.

Secundaire uitkomstmaten

N.V.T.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij kinderen met een vermeende geïsoleerde groeihormoon deficiëntie (GHD), kan na het starten met groeihormoon (GH) behandeling de vrije thyroxine (FT4) concentratie dalen. Deze centrale hypothyroïdie zou het gevolg kunnen zijn van het demaskeren van een reeds aanwezige (milde) centrale hypothyroïdie door het geven van GH. Dientengevolge zou dit kunnen wijzen op het bestaan van (congenitale) multipele hypofyse voorkwab insufficiëntie in plaats van een geïsoleerde GHD. Met deze gedachte in het achterhoofd werd de hypothese geformuleerd dat kinderen die een centrale hypothyroïdie ontwikkelen na start GH, reeds bij de geboorte een lagere thyroxine concentratie hebben vergeleken met kinderen met een ware geïsoleerde GHD. Om deze hypothese te bevestigen werd een eerder onderzoek verricht (2011_371): *The thyroid hormones after starting Growth Hormone treatment in children*.

Het doel van deze eerdere studie was om de T4 concentratie van kinderen met een

echte geïsoleerde GHD , gemeten ten tijde van de neonatale hielprikscreening, te vergelijken met kinderen die een centrale hypothyreoïdie ontwikkelden na starten met GH.

Hiervoor werd van 369 kinderen met de diagnose GHD, verdeeld over 41 nationale medische centra, geschreven informed consent ontvangen. Van deze 369 kinderen is vervolgens de informatie opgevraagd bij het RIVM en bij de Stichting Kind en Groei.

Uit deze gegevens bleek dat 27 kinderen na het starten met GH behandeld werden met thyroxine. Bovendien vonden wij dat kinderen die na start GH geen thyroxine behandeling kregen een gemiddeld hoger T4 hadden ten tijde van de neonatale hielprik dan de kinderen met centrale hypothyreoïdie (-0.31 SD ($n=127$) versus -1.3 SD ($n=5$)). Deze gegevens zijn klinisch relevant omdat deze kinderen waarschijnlijk dus al een congenitale centrale hypothyreoïdie hadden en mogelijk gebaat waren geweest met eerdere detectie en behandeling.

Recent is er een nieuw gen ontdekt, het IGSF-1 gen, wat verantwoordelijk kan zijn voor het ontstaan van een centrale hypothyreoïdie. Ook kan hierbij een GHD aanwezig zijn.

Doel van het onderzoek

1) Vervolgstudie van project 2011_371:

Het vaststellen of de 27 kinderen gevonden in die studie werkelijk een centrale hypothyreoïdie hadden , door middel van het aanvullen van de huidige gegevens met details uit de medische status. De gegevens die werden gebruikt bij het 1e onderzoek zijn verkregen uit de database van de Stichting Kind en Groei. Deze data zijn verstrekt door de behandelend kinderartsen aan de Stichting en zijn gemeten bij start behandeling met GH , na 1jaar en na 2 jaar. Wij hebben alle kinderen geïnccludeerd in de groep T4 na start GH indien een daling van het FT4 werd gezien in de periode van 0 tot 2 jaar na start GH . Het exacte moment echter waarop deze FT4 daling zich inzet is echter bij ons onbekend. Ook de exacte laboratorium gegevens van vlak voor starten T4 zijn niet bij ons bekend. Onze hypothese dat de groeisnelheid bij kinderen die na start GH thyroxine nodig hebben, lager is dan kinderen die geen thyroxine nodig hadden is nog niet beantwoord door het ontbreken van voldoende gegevens.

Om deze reden is verder statusonderzoek nodig ; ten eerste om definitief vast te stellen dat deze 27 kinderen gestart zijn met thyroxine vanwege de diagnose centrale hypothyreoïdie (met vermelding van de exacte laboratorium waardes ten tijde van start GH). Ook zullen de gegevens worden verzameld die noodzakelijk zijn voor toetsing van de hypothese of deze kinderen tussen het moment van start GH en het ontwikkelen van hypothyreoïdie, een tragere groeisnelheid hebben t.o.v. kinderen die geen thyroxine behandeling nodig hadden. Aan ouders van deze 27 kinderen is momenteel alleen informed consent gevraagd voor het opvragen van gegevens die bekend zijn bij de Stichting Kind en Groei en de entadministraties waar uitslagen van de neonatale hielprikscreening worden bewaard, maar niet voor het raadplegen van de medische status in het betreffende ziekenhuis.

2) De prevalentie van mutatie in het IGSF-1 gen bij kinderen die een centrale hypothyreoïdie ontwikkelen na start GH.

Naar aanleiding van het artikel 'Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement', zouden we graag een vervolgstudie doen op de 27 cases uit onze voorgaande studie (na bevestiging van het feit dat er sprake was van een centrale hypothyreoïdie en niet van een thyroidale hypothyreoïdie). Uit de hielprik gegevens van de kinderen blijkt dat de 27 kinderen die met T4 worden behandeld na start GH al tijdens de neonatale screening laag-normale waarden van hun schildklierfunctie hadden. Hiermee wordt bevestigd dat er eigenlijk sprake is van een congenitale centrale hypothyreoïdie, met op latere leeftijd het ontwikkelen (of het ontdekken) van een GHD. In deze recent gepubliceerde studie is er in verschillende families een overeenkomstige loss of function mutatie in het IGSF-1 gen ontdekt. Dit gen veroorzaakt centrale hypothyreoïdie welke op verschillende leeftijden werd ontdekt en in sommige gevallen gepaard gaat met een GHD. Daarbij viel de onderzoekers een testiculaire vergroting op en variabele prolactine waarden.

Het doel van dit 2e onderdeel van het onderzoek is om de prevalentie te onderzoeken van het voorkomen van een IGSF-1 gen mutatie in de 27 kinderen bekend met centrale hypothyreoïdie na starten GH.

Onderzoeksopzet

Uitvoering:

(1) Vervolgstudie van project 2011_371: Het vaststellen of de 27 kinderen werkelijk een centrale hypothyreoïdie hadden aangevuld met details uit de medische status.

Van de ouders van deze 27 kinderen werd reeds informed consent verkregen voor het opvragen van gegevens die bekend zijn bij de Stichting Kind en Groei en de entadministraties waar uitslagen van de neonatale hielprikscreening worden bewaard. Officieel is er echter geen informed consent ontvangen voor het inzien van de medische dossiers. Uit deze medische dossiers zouden we graag de laboratorium waardes voor en ten tijde van behandeling met thyroxine willen inzien en de gegevens willen verzamelen over de groeisnelheid voor en na starten met thyroxine. De belasting voor de patiënt in dit geval is nihil. Om de dossiers te kunnen inzien zouden we contact op willen nemen met de behandelend kinderartsen.

(2) Prevalentie van IGSF-1 mutatie

Deze 27 kinderen gebruiken allen groeihormoon en thyroxine en worden daarom elke 4 tot 6 maanden gecontroleerd door de behandelend kinderarts. Tijdens deze controle wordt ook standaard bloed afgenomen om de schildklierwaarden te controleren . Het testen op de aanwezigheid van de IGSF-1 mutatie kan daarom tijdens een routine bloedafname gebeuren.

Wij zouden contact op willen nemen met de 27 patiënten om tijdens een routine controle van de schildklierfunctie een extra buisje bloed te laten afnemen voor het testen op de aanwezigheid van een IGSF-1 mutatie. Hiervoor zal uiteraard

eerst opnieuw informed consent aan de ouders gevraagd worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting is zeer gering. Onderzoek in medisch dossier wordt anoniem behandeld en levert geen belasting op voor de patient.

Het al of niet aanwezig zijn van de IGSF-1 mutatie is geen extra belasting, omdat bij de halfjaarlijkse controle al standaard bloed wordt afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

Kinderen die met thyroxine worden behandeld binnen twee na de start van groeihormoon behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kinderen met geïsoleerde groeihormoon deficiëntie of kinderen al bekend met multiple hypofyse hormoon deficiëntie bij het starten van de groeihormoon behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 27

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL43978.018.13