

Een nieuw causaal gen voor congenitale centrale hypothyreoïdie.

Gepubliceerd: 12-03-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1) Om DNA-analyse op dit gen uit te voeren in familieleden van patiënten met bewezen mutaties in het gen. 2) Om de klinische, biochemische, radiologische en audiologische karakteristieken van dragers van mutaties in dit gen te bepalen 3) Om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41692

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genmutaties in centrale hypothyreoïdie.

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

Centrale hypothyreoïdie, lage bloedwaarden schildklierhormoon door verminderde aansturing schildklier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Centrale hypothyreoïdie, Congenitale hypothyreoïdie, Genen, Mutaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) De genetische sequentie van het betreffende gen in patiënten met congenitale centrale hypothyreoïdie

2) De aanwezigheid van dezelfde mutaties in eerste en tweede graads familieleden van patiënten met deze mutaties.

3) Klinische en biochemische karakteristieken van dragers van mutaties in het gen.

a. Anamnese, met aandacht voor de algemene ontwikkeling en psychosociale ontwikkeling, en gehoorproblemen.

b. Lichamelijk onderzoek, inclusief lengte, gewicht, Tanner stadium en schildklier grootte.

c. Biochemische evaluatie van de HP/bijnier as (plasma cortisol en ACTH), de HP-groeihormoon/IGF-1 as (serum IGF-1 en IGFBP-3), de HP/gonadale as (plasma LH, FSH + testosteron in mannen en serum estradiol in vrouwen), en de HP-lactotrophe as (plasma prolactin).

d. Biochemische evaluatie van leverfunctie (ALAT, ASAT, gamma-GT, glucose, trombocyten and albumine).

4) Biochemische, radiologische en audiologische karakteristieken van dragers van mutaties in het gen, vergeleken met die van familieleden die geen mutaties

in dit gen dragen.

- a. Biochemische evaluatie van de hypothalamo/hypofyse (HP)/schildklier as, inclusief plasma FT4, TSH, T4, T3, rT3, TBG, Tg en TSH bioactiviteit.
- b. Gehoortest middels toonaudiometrie.
- c. Schildklier en testikelgrootte middels echografisch onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Geen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Centrale hypothyreoïdie wordt gekarakteriseerd door een tekort aan schildklierhormoon (TH) door inadequate stimulatie door thyroid stimulerend hormoon (TSH) van een normale schildklier. TH is essentieel voor de groei en ontwikkeling van de hersenen tot 3-jarige leeftijd. Onbehandelde congenitale centrale hypothyreoïdie kan leiden tot hersenschade.

Recent is met Sanger sequencing een tot op heden onbekende genmutatie gevonden in patiënten met onverklaarde congenitale centrale hypothyreoïdie. Het feit dat het aangedane gen een rol speelt in de centrale besturing van de schildklier, maakt het waarschijnlijker dat deze genmutaties een causaal verband hebben met congenitale centrale hypothyreoïdie. Het fenotype bij patiënten met deze genmutatie is nog incompleet. Onbekend is of deze mutaties leiden tot meerdere hormoondeficiënties.

De verwachting is dat meer patiënten met congenitale centrale hypothyreoïdie drager zijn van mutaties in dit gen. Familieleden van deze patiënten hebben kans ook drager te zijn van mutaties in dit gen, en zijn dus potentieel ongediagnosticeerde centrale hypothyreoïdie patiënten.

Hypothese: via een nog onbekend mechanisme verstoren mutaties in dit gen de centrale besturing van de schildklier, waardoor congenitale centrale hypothyreoïdie ontstaat.

Doel van het onderzoek

- 1) Om DNA-analyse op dit gen uit te voeren in familieleden van patiënten met bewezen mutaties in het gen.

- 2) Om de klinische, biochemische, radiologische en audiologische karakteristieken van dragers van mutaties in dit gen te bepalen
- 3) Om de biochemische, radiologische en audiologische karakteristieken van dragers van mutaties in dit gen te vergelijken met die van familieleden die geen mutaties in dit gen dragen.

Onderzoeksopzet

Prospectieve descriptieve studie.

Inschatting van belasting en risico

TRH test: Na het inspuiten van het hormoon kan de patient even misselijk zijn, een vreemde smaak in de mond hebben of aandrang voelen om te plassen. Dit is na enkele minuten over.

GH test: Insuline (volwassenen): na de injectie hebben sommige personen last van zweten, slaperigheid, hartkloppingen, misselijkheid of trillerigheid. Bij hartproblemen of epilepsie wordt in plaats van de insuline test de arginine/GHRH test uitgevoerd.

Clonidine (kinderen): duizeligheid, moeheid, slaperigheid en droge mond.

De bovengenoemde onderzoeken worden uitgevoerd in het kader van patiëntenzorg en hebben direct therapeutisch voordeel voor alle patiënten.

Het plaatsen van een infuus en het afnemen van bloed kan gepaard gaan met nabloeden en een blauwe plek.

De onderzoeken die in het kader van wetenschappelijk onderzoek worden uitgevoerd (inclusief die bij de niet aangedane familieleden) zijn minimaal of niet invasief en hebben geen tot minimale bijwerkingen.

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)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Congenitale centrale hypothyreoïdie.
- Eerste of tweede graad familielid van een patiënt met congenitale centrale hypothyreoïdie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dragers van een genmutatie waarvan bekend is dat het congenitale centrale hypothyreoïdie veroorzaakt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-04-2014
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2015
Soort:	Amendement
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	NL47462.018.13