

# AANGEBOREN SCHILDKLIERSTOORNIS: ONDERZOEK VAN PASGEBORENEN

G. Derksen - Lubsen

G. A. de Jonge

Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO

Wassenaarseweg 56, 2333 AL Leiden, tel. 071-150940

1978

## AANGEBORNEN SCHILDKLIERSTOORNIS: ONDERZOEK VAN PASGEBORENEN

### *CHT*

Het is voor iedere pasgeborene van belang dat hij wordt onderzocht op een aangeboren tekort van de schildklierwerking, oftewel congenitale hypothyreoidie, waarvoor de afkorting CHT gebruikelijk is geworden. Dit onderzoek kan worden verricht met dezelfde druppels bloed die voor onderzoek op fenyketonurie (PKU) door middel van een hielprik worden afgenomen. Een extra prik is dus niet nodig.

Waarom is dit onderzoek een grote aanwinst in de gezondheidszorg van het jonge kind? Komt zo'n stoornis veel voor? Waardoor wordt CHT eigenlijk veroorzaakt? Op deze en andere vragen zal in het hier volgende worden ingegaan.

*Hoe vaak komt CHT voor?*

Van de frequentie van vóórkomen zijn we goed op de hoogte. In 1976 werd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde een onderzoek verricht, waaraan door alle in ziekenhuizen werkzame kinderartsen werd deelgenomen. Hieruit kwam naar voren dat in ons land 1 op de 6200 pasgeborenen lijdt aan een aangeboren schildklierstoornis. Dit komt goed overeen met ervaringen in het buitenland, waar 1 op 5000 à 8000 kinderen bij de geboorte een dergelijke stoornis blijkt te hebben. Bij het hedendaagse geboorte-aantal betekent dit dat in Nederland jaarlijks ongeveer 28 kinderen met CHT worden geboren. Dit aantal is ruim tweemaal zo groot als het aantal pasgeborenen met PKU waarvoor de hielprik reeds sedert 1974 in het hele land wordt uitgevoerd.

CHT komt wat vaker voor bij meisjes dan bij jongens. In het Nederlandse onderzoek bleek een verdeling van 62% meisjes en 38% jongens.

*Wat is de oorzaak van CHT?*

Men kan bij CHT niet spreken van één oorzaak: er zijn vele oorzaken voor een aangeboren schildklierstoornis. Omdat het voor de patient van belang is welke hiervan in het spel is, zullen de meest voorkomende oorzaken in het kort worden besproken.

- a. Het kan zijn dat de schildklier in zijn geheel niet is aangelegd.
- b. Ook is het mogelijk dat er slechts een zo klein schildkliertje aanwezig is dat deze niet voldoende hormoon kan produceren. Meestal ligt een dergelijke kleine schildklier op een abnormale plaats, en wel ergens onder de basis van de tong of hoog boven in de hals. De oorzaken a en b samen zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de gevallen van CHT.
- c. Een derde mogelijkheid is dat weliswaar de schildklier normaal aangelegd schijnt te zijn, maar dat één van de enzymen, nodig voor de normale opbouw van het schildklierhormoon, onvoldoende aanwezig is, ofwel geheel ontbreekt. Zo'n enzym-tekort leidt tot een onvoldoende productie van schildklierhormoon. Door onderzoekingen is men in staat enkele van deze enzym-tekorten van elkaar te onderscheiden. Vermoedelijk wordt ongeveer 1 op de 12 gevallen van CHT door een dergelijke stoornis in de hormoon-synthese veroorzaakt.

d. Voor de aanmaak van hormoon heeft de schildklier een zekere hoeveelheid jodium nodig in de vorm van jodium-zouten, die met voedsel en drinkwater worden opgenomen. Een tekort aan jodiumzouten in de voeding leidt op den duur tot een schildklierafwijking. Bij volwassenen ziet men dan dikwijls struma ontstaan (struma = krop = schildklier-vergroting), terwijl bij hen de productie van schildklierhormoon als regel niet in gevaar komt. Bij het ongebooren kind is dit laatste wel het geval.

In Nederland dreigt tekort aan jodiumzouten alleen als men in een streek woont waar voeding en drinkwater onvoldoende van deze zouten bevatten en men bovendien onvoldoende brood eet (bij de broodbereiding wordt nl. als regel jodiumzout gebruikt). In ons land lijkt deze oorzaak van CHT niet voor te komen.

e. Gebruik van een schildklierremmend middel in de zwangerschap zal niet alleen de schildklier van de a.s. moeder bereiken (voor wie het middel was voorgeschreven), maar ook de schildklier van het ongebooren kind beïnvloeden). De productie van schildklierhormoon bij de foetus kan hierdoor afnemen en het ziektebeeld van CHT kan zich dan ontwikkelen, veelal gepaard gaand met struma.

Jodiumzouten kunnen de placenta vrij passeren en in het algemeen is dat nuttig; het kind krijgt zodoende vóór de geboorte de jodium die het nodig heeft voor zijn normale schildklierwerking. Overdaad kan evenwel schaden. Wanneer de moeder een grote hoeveelheid jodiumzouten gebruikt, zoals in sommige hoestdranken voorkomt, kan de schildklier vóór de geboorte beschadigd worden: er kan bij het kind dan een struma ontstaan en zijn schildklierhormoonproductie kan worden onderdrukt, zodat CHT het gevolg kan zijn.

Er zijn meer geneesmiddelen en diagnostische hulpmiddelen waarvan toepassing in de zwangerschap tot CHT kan leiden. Hiertoe behoren enige röntgen-contrastmiddelen en radioactief jodium. Het is duidelijk dat men met deze middelen in geval van een zekere, maar ook in geval van een nog onzekere zwangerschap, zeer terughoudend moet zijn.

f. Tenslotte is er de mogelijkheid dat CHT veroorzaakt wordt door onvoldoende schildklierstimulatie door de hypofyse. Ter toelichting het volgende:

De hypofyse-voorkwab maakt bij de gezonde mens een hormoon (thyreoid stimulerend hormoon = TSH) dat de schildklier aanzet tot de productie van schildklierhormoon. Zonder deze stimulatie door TSH zou de schildklier onvoldoende schildklierhormoon (T4) produceren. Indien de schildklier onvoldoende hormoon maakt gaat bij de gezonde mens de hypofyse meer TSH produceren om zo de schildklier te stimuleren. Zodra de T4-productie voldoende is houdt de hypofyse weer wat in met TSH-productie. Op deze wijze wordt het evenwicht bewaakt. Welnu, door uiteenlopende aandoeningen kan het gebeuren dat de hypofyse in zijn regelende taak van TSH-productie tekort schiet. Is dit reeds vóór de geboorte het geval dan zal CHT het gevolg zijn. Vermoedelijk is bij 1 op de 10 à 20 babies met CHT sprake van een dergelijk tekort aan TSH.

*Is CHT erfelijk?*

Bij elke aangeboren stoornis en bij elke aangeboren afwijking vragen de ouders zich af: heeft ons kind deze bijzonderheid overgeërfd? en ook: als wij nog een kind zullen krijgen, hoe groot is de kans dat dit dezelfde stoornis heeft? en tenslotte: als ons kind met de aangeboren schildklierstoornis later zal trouwen en zelf kinderen krijgt, hoe liggen dan de risico's?

Van alle boven besproken oorzaken van CHT is er slechts één waarbij erfelijkheid een belangrijke rol speelt. Dat is het geval wanneer de synthese van het schildklierhormoon gestoord is. Kinderen met dit type van CHT hebben de verborgen aanleg van hun beide ouders geërfd, waardoor de stoornis zich manifesteert. In deze gezinnen is de kans dat een volgend kind dezelfde ziekte zal hebben 1 op 4, of anders uitgedrukt: 25%. De kans dat een dergelijke patient later zelf een kind met dezelfde stoornis krijgt is zeer gering.

Voor de overige oorzaken van CHT is geen erfelijkheid gebleken. De verhoogde herhalingskans ingeval van verdere gezinsuitbreiding geldt dus alleen die vrij kleine groep van CHT-patienten waarbij een enzymstoornis de aanmaak van schildklierhormoon belemmert.

Zeker als na de geboorte van een kind met CHT gezinsuitbreiding wordt

overwogen, is het zinvol dat er een onderzoek wordt ingesteld naar de oorzaak van deze aangeboren schildklierstoornis. Pas daarna kan men de herhalingskans weten. Zolang dit onderzoek niet is verricht blijft men op dit punt in het ongewisse en kan men alleen zeggen dat de vermoedelijke herhalingskans voor CHT bij een volgend kind ongeveer 1/12 maal 1/4 (dus circa 2%) zal zijn. Immers, bij ongeveer 1 op de 12 kinderen met CHT is er sprake van een gestoorde hormoonsynthese.

*Wat zijn de gevolgen van CHT voor de geestelijke ontwikkeling?*

Het is reeds lang bekend dat de geestelijke ontwikkeling van kinderen met CHT veelal gestoord verloopt. Onder andere in Nederland werd dit aangetoond in een vervolgstudie bij 46 patiënten. Slechts 34% van hen bereikte een intelligentie met een IQ van 90 of meer; 17% bleef beneden een IQ van 50. In deze studie en in een reeks buitenlandse studies bleek duidelijk dat de geestelijke ontwikkeling in het algemeen gunstiger verliep naarmate de behandeling vroeger was begonnen. Wat deze vooruitzichten betreft was er tussen een volledig gestoorde en een gedeeltelijk gestoorde schildklierfunctie weinig verschil. De gedeeltelijke stoornissen zouden in dit opzicht minder ernstig kunnen zijn, maar doordat ze slechts gedeeltelijk zijn worden ze doorgaans later ontdekt dan de volledige stoornissen. En hoe langer het duurt voor de behandeling begint, des te groter is de blijvende schade voor de geestelijke capaciteiten. Men kan dus niet zeggen dat de CHT-patiënten met nog een restfunctie van de schildklier er beter aan toe zijn dan de patiënten zonder enige schildklierfunctie. Overigens, ook als hun intelligentie niet is aangetast, blijkt dat kinderen met CHT soms niet in staat zijn het gewone onderwijs te volgen, doordat nogal eens neurologische afwijkingen, spraakstoornissen of leer- en concentratieproblemen dit belemmeren.

*Welke lichamelijke afwijkingen kunnen het gevolg zijn?*

Er zijn tal van lichamelijke afwijkingen als gevolg van CHT mogelijk. Van alle kan echter gezegd worden dat ze bij een goede behandeling van voorbijgaande aard zijn; ze zijn te genezen. Zoals we reeds opmerkten is dit voor de geestelijke stoornissen niet het geval. De lichamelij-

ke stoornissen bij CHT zijn te onderscheiden naar het tijdstip waarop ze kunnen worden opgemerkt: vóór de geboorte, in de eerste dagen na de geboorte en op latere zuigelings- en peuterleeftijd.

Vóór de geboorte kan het opvallen dat de kindsbewegingen gering zijn. Na de geboorte kunnen soms typische gelaatstrekken worden opgemerkt zoals een lage brede neuswortel, een grote tong en enige zwelling rond de ogen. Soms treft men enige van de volgende verschijnselen aan: een lage of hese stem, ondertemperatuur, traagheid in de bewegingen, moeilijkheden met drinken en trage ontlasting. Een gele kleur van huid en slijmvliezen, die bij vele pasgeborenen gedurende enige dagen is op te merken, kan bij CHT van langere duur zijn en zonder behandeling wel enige weken aanhouden.

Hoewel bij onbehandelde CHT-patienten de lengtegroei achterblijft is dat bij de geboorte nog niet het geval. Merkwaardigerwijs zijn CHT-kinderen bij de geboorte gemiddeld zelfs langer dan kinderen zonder schildklierstoornis. Bij onderzoek blijken de fontanellen soms te wijd. In enkele gevallen zal er reeds bij de geboorte een struma zijn, hetgeen meestal alleen ontdekt wordt wanneer het kind daartoe met wat achterover gebogen hoofd van terzijde wordt bekeken.

Later in de zuigelingsleeftijd kan bij nog onbehandelde CHT-patienten de achterblijvende lengtegroei een waarschuwing zijn.

Meestal zijn er dan behalve een achterblijven in de psychomotorische ontwikkeling meer verschijnselen zoals een opmerkelijk zoet en stil gedrag, veel slapen en trage defaecatie.

Wanneer de aandoening wordt herkend en behandeld ziet men de genoemde lichamelijke kenmerken en verschijnselen spoedig wegebben.

*Zijn de ongewenste gevolgen van CHT te voorkomen?*

Het staat vast dat de vooruitzichten voor een CHT-patient beter zijn naarmate de behandeling vroeger begint. Wanneer reeds in de eerste levensweken de diagnose is gesteld en met de behandeling is begonnen, zal de geestelijke ontwikkeling veel vaker ongestoord kunnen verlopen dan anders het geval zou zijn. Vermoedelijk worden niet bij alle kinderen de ongewenste gevolgen van CHT voorkómen. Immers, er zullen meestal enige weken na de geboorte verlopen voordat met de behandeling

kan worden begonnen; in deze weken kan al hersenbeschadiging optreden. Bovendien is het niet uitgesloten dat sommige kinderen reeds vóór de geboorte te lijden hebben.

Van de lichamelijke stoornissen die door CHT teweeg worden gebracht, kan men zeggen dat deze door een goede behandeling voorkómen worden, of - zo ze er zijn - tot verdwijnen worden gebracht.

Dit geldt dus voor de soms opmerkelijke gelaatstrekken en voor de vele genoemde mogelijke stoornissen van lichaamstemperatuur-regeling, van groei, eetlust, defaecatie, enz. Deze verschijnselen van CHT verdwijnen als regel vlot tijdens de behandeling.

*Hoe kan een CHT zo vroeg mogelijk worden opgespoord?*

De laatste jaren zijn de laboratoriumtechnieken zo verfijnd dat nu enkele druppels bloed van een zuigeling voldoende zijn om het gehalte aan schildklierhormoon (T4) en thyreoid-stimulerend hormoon (TSH) te bepalen. Deze bepalingen zijn nodig om CHT te kunnen opsporen. Bij CHT zal het T4-gehalte laag zijn. De hypofyse wordt hierdoor aangezet tot een grotere TSH-productie. Bij CHT zal dan ook het TSH-gehalte verhoogd zijn, tenzij juist een onvoldoende schildklier-stimulatie door de hypofyse oorzaak van de CHT is (groep f, pag. 3).

In sommige landen wordt al bij de geboorte onderzoek naar CHT gedaan door wat bloed af te nemen uit de navelstreng. In Nederland echter kan de bloedafname goed gecombineerd worden met de hielprik voor het PKU-onderzoek, waarvoor reeds enkele druppels bloed verzameld worden op een filtreerpapierstrook. Als *alle vier rondjes* op deze filtreerpapierstrook *goed gevuld* zijn, is de hoeveelheid bloed ook voldoende voor het onderzoek op CHT.

*Wat is de beste dag voor de hielprik?*

Tot nu toe werd de hielprik voor het PKU-onderzoek in de tweede levensweek gedaan, omdat onderzoek in de eerste 5 etmalen niet betrouwbaar is. Het is belangrijk, zowel met het oog op PKU als op CHT, om zo vroeg mogelijk te screenen; zonodig kan men dan ook zo vroeg mogelijk met de behandeling beginnen. De beste dag voor de hielprik is daarom de *7e levensdag*. Is het kind bijvoorbeeld op woensdag geboren, dan ver-



richt men bij voorkeur de hielprik op de eerstvolgende dinsdag. Valt de 7e levensdag op een zaterdag of zondag, dan kan men het beste de hielprik tot maandag uitstellen.

*Wat zijn de kenmerken van een goede screening?*

Bij de screening streeft men ernaar *alle* kinderen met de ziekte waarop gescreend wordt te vinden. Aan de andere kant wil men zoveel mogelijk vermijden dat gezonde kinderen ten onrechte door de screening worden geselecteerd.

In sommige landen bepaalt men bij de screening op CHT alleen het TSH-gehalte, dat bij een kind met CHT meestal verhoogd is; de hypofyse maakt immers meer TSH aan wanneer er tekort aan schildklierhormoon bestaat. Kinderen met een tekort aan TSH-productie in de hypofyse worden dan echter niet gevonden. Met deze methode worden dus niet alle patienten herkend. Wel is men er zeker van dat, als er een hoog TSH-gehalte wordt gevonden, er ook sprake is van CHT.

Wanneer bij screening op CHT behalve het TSH-gehalte ook het T<sub>4</sub>-gehalte wordt bepaald, is de kans groter dat men wel alle patienten zal herkennen. Een nadeel van deze methode is dat bij een groter aantal kinderen meer diagnostisch onderzoek nodig zal zijn om uit te wijzen of er al dan niet sprake is van CHT. Een laag T<sub>4</sub>-gehalte, zonder een verhoogd TSH-gehalte, zal men namelijk zowel bij kinderen met een tekort aan TSH-productie als bij sommige gezonde kinderen kunnen vinden. In Nederland is, althans voorlopig, voor deze tweede methode gekozen.

*Wat gebeurt er als bij de screening afwijkingen worden gevonden?*

Als er bij de screening afwijkingen worden gevonden wordt door de geneeskundige van de entadministratie zo snel mogelijk met de huisarts overlegd. Deze zal het kind naar de kinderarts verwijzen, die nader onderzoek verricht om zekerheid over de diagnose te verkrijgen. Zijn er duidelijke verschijnselen van CHT, of zijn de laboratoriumuitslagen zeer afwijkend, dan zal het kind worden opgenomen om zo snel mogelijk de diagnose te kunnen stellen en met de behandeling te kunnen beginnen.

Doorgaans is alleen een poliklinisch onderzoek voldoende, waarbij o.a.

bloed wordt afgenomen voor nauwkeuriger onderzoek.

De kinderarts zal daarna in de meeste gevallen, mede op grond van de laboratoriumuitslagen, de ouders gerust kunnen stellen.

*Hoe wordt een kind met CHT behandeld?*

Het kind, bij wie een CHT gevonden is, zal in een ziekenhuis moeten worden opgenomen. Alleen daar kan men goed met de behandeling beginnen. Het tekort aan schildklierhormoon kan worden aangevuld door oraal schildklierhormoon te geven. Het kind moet levenslang schildklierhormoon blijven gebruiken, tenzij het een tijdelijke schildklierstoornis betreft. Dit laatste kan zich voordoen bij sommige patienten uit groep e, pag. 3.

*Is de oorzaak van de CHT al direct bekend?*

Zoals gezegd zijn er meerdere oorzaken voor CHT. Vooral in verband met de erfelijkheid zal men deze oorzaak graag vroegtijdig willen weten. Aan de andere kant zal het zoeken naar de oorzaak meestal een uitgebreid onderzoek vergen, waardoor het begin van de behandeling vertraging kan ondervinden. In het algemeen heeft het de voorkeur om direct met de behandeling te beginnen. Als het kind 2 à 3 jaar is kan de behandeling zonder gevaar voor schade aan de geestelijke ontwikkeling tijdelijk gestaakt worden om de nodige onderzoekingen te kunnen verrichten.

*Wat weten de ouders van deze screening?*

Aan de ouders wordt bij de geboorte-aangifte op het gemeentehuis een informatiefolder uitgereikt over het gecombineerde PKU/CHT onderzoek. Om CHT met zekerheid te kunnen vaststellen zal een nader onderzoek vaker nodig zijn dan voor PKU. Dit zal bezorgdheid kunnen wekken bij de ouders. Om onnodige bezorgdheid te voorkomen is een goede voorlichting van de kant van verpleegkundigen, verloskundigen en artsen onmisbaar!

*Is deze screening niet erg duur?*

Natuurlijk kost een dergelijke screening veel inspanning en geld. Immers, een groot aantal mensen is betrokken bij het afnemen van bloed,

de administratieve verwerking, het laboratoriumonderzoek en, zonodig, het specialistisch onderzoek.

Daar staat tegenover dat vele patienten met CHT, wanneer zij niet vroegtijdig behandeld worden, een zodanige achterstand in geestelijke ontwikkeling hebben dat hun verzorging veel toewijding en ook grotere uitgaven vergt.

Zoals dat ook bij de PKU-screening het geval is, zijn voor de ouders geen kosten aan de screening verbonden.

#### *Wie zijn bij de screening betrokken?*

Screening van alle pasgeborenen, verwijzing van kinderen met een afwijkend screeningsresultaat, en behandeling en begeleiding van kinderen met een CHT die bij de screening gevonden worden, vereist een optimale samenwerking van hen die bij de preventieve jeugdgezondheidszorg betrokken zijn, huisartsen en klinisch werkzame kinderartsen.

De hielpruk wordt gedaan door wijkverpleegkundigen, verloskundigen, huisartsen of medewerkers van ziekenhuizen of kraamcentra. Het laboratorium dat het CHT-onderzoek verricht geeft afwijkende uitslagen direct door aan de geneeskundige van de entadministratie, die weer zo snel mogelijk daarvan de huisarts in kennis stelt. De huisarts verwijst het kind naar de kinderarts, die op grond van nader onderzoek met de behandeling begint. Alleen deze optimale samenwerking maakt het mogelijk om de CHT-patienten al voor de vierde levensweek te behandelen.

#### *Wie organiseert de screening?*

In 1976 werd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde een landelijke begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoidie ingesteld met o.a. als taak een screening op CHT voor te bereiden.

De volgende instellingen en instanties zijn in deze commissie vertegenwoordigd: de Geneeskundige Hoofdinspectie, het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, de Ziekenfondsraad, de provinciale kinderartsen, de kinderklinieken van de Academische Ziekenhuizen, de klinische psychologen werkzaam in Academische Ziekenhuizen, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Nederlands Instituut voor Praeventieve

Geneeskunde TNO.

Als proefgebied voor de screening werd Rotterdam en omgeving aangewez-  
zen, waar het onderzoek door een speciale werkgroep wordt begeleid.

Op grond van ervaringen daar opgedaan zal het besluit genomen kunnen  
worden op welke wijze de screening in geheel Nederland moet worden uit-  
gevoerd.

Het is voor de ruim 25 CHT-patienten die jaarlijks in Nederland worden  
geboren te hopen dat ook in ons land een goede en betrouwbare screening  
uitvoerbaar zal blijken te zijn.