

CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE

WERKBOEK VOOR DIAGNOSTIEK EN THERAPIE
van de Landelijke Adviescommissie CHT

3e herziene uitgave
augustus 1997

Uitgever: Nourypharma bv, Oss

De auteursrechten en de verantwoordelijkheid voor de inhoud berusten uitsluitend bij de auteurs.

Vormgeving: DN30, Driehuis

ISBN 90-17520-07-2

1e druk: december 1980

2e druk: juni 1986

3e druk: augustus 1997

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 30,- (incl. BTW en verzendkosten) naar girorekening 99889 t.n.v. TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnr. 40.415 CHT.

CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE
WERKBOEK VOOR DIAGNOSTIEK EN THERAPIE
Landelijke Adviescommissie CHT
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Redactiecommissie:
J.J. Bongers-Schokking
P.H. Verkerk
T. Vulsma

3e herziene uitgave

INTRODUCTIE

Congenitale hypothyreoïdie (CHT) is een ernstig ziektebeeld dat kan leiden tot irreversibele cerebrale beschadiging. Omdat vroegtijdige behandeling deze schade aanzienlijk kan beperken, is een landelijke screeningsprocedure ingevoerd.

Wanneer de proefperiode meegerekend wordt, bestaat er in Nederland bijna 20 jaar ervaring met de screening op CHT. Er is inzicht gekomen omtrent de mogelijkheden en de beperkingen van de Nederlandse methode van screenen, over de diagnostische moeilijkheden om echte patiënten van fout-positieven te onderscheiden, omtrent de gedetailleerde classificatie van de onderliggende etiologie en de beste wijze van behandelen. We beschikken nu ook over de resultaten van de effect-evaluatie, in het bijzonder van de cognitieve en motorische ontwikkeling, van bepaalde neurofysiologische fenomenen, van groeiparameters en van tal van aspecten van de hormonale regulatie door schildklier, hypofyse, hypothalamus en doelorganen. Tevens is er meer duidelijkheid verkregen over de foetale schildklierhormoonstatus bij CHT en de schildklierfunctie bij premature en zieke pasgeborenen. Al met al reden genoeg om de 2e editie van de Werkmap CHT uit 1986 grondig te herzien.

Inhoud

INTRODUCTIE	4
LIJST VAN AFKORTINGEN	8
YELLOW PAGES	
UITSLAGEN HIELPRIKBLOED: INITIËLE DIAGNOSTIEK I	9
BEPALINGEN A EN B: INITIËLE DIAGNOSTIEK II	10
BEHANDELING EN FOLLOW-UP	11
1. HET ZIEKTEBEELD CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE	13
1.1 Historisch perspectief	13
1.2 Invloed van schildklierhormoon op de hersenontwikkeling	14
1.3 Vroegtijdige opsporing door neonatale screening	15
1.4 Prevalentie en etiologische classificatie	16
1.4.1 CHT bij het syndroom van Down	16
1.4.2 CHT bij andere syndromen	18
1.4.3 Afwijkende screeningsuitslagen bij neonatale complicaties	18
1.5 Behandeling	19
2. SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE	21
2.1 Organisatie en financiering	21
2.2 Werkwijze en verwijscriteria	22
2.2.1 Regeling bij prematuren	25
2.2.2 Criteria voor verwijzing naar de kinderarts	26
2.2.3 Procedure voor verwijzing naar de kinderarts	26
2.3 Beleid bij wisseltransfusie	27
2.4 Verlate screening “buitenlandse” kinderen	27
2.5 Evaluatie van de screening	28
3. DIAGNOSTIEK BIJ CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE	29
3.1 Initiëel onderzoek na verwijzing	29
3.2 Anamnese en lichamelijk onderzoek	29
3.2.1 Familie	30
3.2.2 Graviditeit en partus	31
3.2.3 Eerste levensweken	31
3.3 Interpretatie screeningsuitslagen	31
3.3.1 TSH-screeningsuitslag afwijkend of dubieus	32

3.3.2	TSH-screeningsuitslag niet afwijkend	32
3.3.3	TSH-screeningsuitslag niet bekend	32
3.4	Verifiërend bloedonderzoek (Bepalingen A)	33
3.4.1	FT ₄	34
3.4.2	TSH	34
3.4.3	Plasma-TG	34
3.5	Uitgebreid onderzoek (Bepalingen B)	35
3.5.1	Totaal jodium en LOMWIOM in 24-uurs urine	35
3.5.2	Echografie van de schildklier	36
3.6	Diagnostische onderzoeken op indicatie	37
3.6.1	TRH-test	37
3.6.2	Schildklieronderzoek met ¹²³ I ⁻	37
3.6.3	Skeletleeftijd	37
3.6.4	Schildklier-auto-antistoffen	38
3.6.5	DNA-onderzoek	38
3.7	Diagnostiek op 3-jarige leeftijd	39
4.	BEHANDELING VAN CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE	42
4.1	Richtlijnen	42
4.2	Theoretische achtergronden bij de behandeling	42
4.3	Wanneer starten?	43
4.4	Behandelschema	43
4.4.1	Indeling behandelschema	43
4.4.2	Preparaten en toediening	44
4.4.3	Bloedcontroles	44
4.4.4	Klinische parameters bij controle	45
4.4.5	FT ₄ -bepalingen	45
4.5	Invloed medicamenten op schildklierhormoonspiegels	46
5.	CONGENITALE TSH-DEFICIENTIE-SYNDROMEN (CTDS)	47
5.1	Inleiding	47
5.2	Definitie	47
5.3	Klinisch beeld	47
5.4	Diagnostiek	49
5.5	Behandeling	50
6.	SCHILDKLIERPROBLEMEN BIJ HET KIND T.G.V. SCHILDKLIERANTISTOFFEN BIJ DE MOEDER	51
6.1	Inleiding	51
6.2	Soorten antistoffen	51
6.3	Graviditeit	51
6.4	Neonatale fase	52
6.5	Passagère perinatale hyperthyreoïdie	52

6.6	Passagère perinatale hypothyreoïdie	53
6.7	Late gevolgen van moederlijke schildklierproblemen	54
7.	BIJLAGEN	55
7.1	Referentiewaarden	56
7.2	Richtlijnen voor TRH-test en CRH-test	58
7.3	Richtlijnen voor echografie van de schildklier	60
7.4	Richtlijnen voor schildklieronderzoek met ¹²³ I ⁻	61
7.5	Bepaling van de skeletleeftijd bij pasgeborenen	63
7.6	Het “groene” formulier van TNO-PG	65
7.7	Screeningslaboratoria	66
7.8	Laboratoria voor speciaal schildklieronderzoek	67
7.9	Entadministraties	68
7.10	Kinderendocrinologische centra	70
7.11	Samenstelling Landelijke Begeleidingscommissie CHT	72
7.12	Samenstelling Landelijke Adviescommissie CHT	74
7.13	Informatiefolder voor ouders van een kind met CHT	76
7.14	Aanbevolen literatuur	78

LIJST VAN AFKORTINGEN

CHT	congenitale hypothyreoïdie
CTDS	congenitale thyreotropine-deficiëntie-syndromen (=secundaire/tertiaire CHT)
CZS	centraal zenuwstelsel
DIT	diiodotyrosine
FT ₃	vrij T ₃
FT ₄	vrij T ₄
G-eiwit	guanine-nucleotide-bindend eiwit (signaaltransductie-eiwit)
I/I ⁻	jodium/jodide
¹²³ I ⁻	radioactief jodium
LOMWIOM	laag-molecuulgewicht gejodeerd materiaal (jodoproteïnen)
<i>l</i> -T ₄	levo-thyroxine
MIT	monoiodotyrosine
MMI	1-methylmercaptoimidazol-2-thiol (thiamazol)
PBI	protein-bound iodine (normale en abnormale jodo- proteïnen in de circulatie)
PKU	phenylketonurie
PTU	6-n-propyl-2-thiouracil (propylthiouracil)
rT ₃	3,3',5'-triiodothyronine (reverse T ₃)
T ₃	3,5,3'-triiodothyronine (triiodothyronine)
T ₄	3,5,3',5'-tetraiodothyronine (thyroxine)
TBG	thyroxine-bindend globuline
TBII	thyreotropinebinding-inhiberende immunoglobulinen
TG	thyreoglobuline
TPO	thyreperoxidase (donor: waterstofperoxideoxidoreductase)
TRH	thyreotropine-releasing hormoon
TSH	thyroid-stimulerend hormoon (thyreotropine)
TSI	TSH-receptor-stimulerende immunoglobulinen
TTR	transthyretine (thyroxine-bindend prealbumine)

**UITSLAGEN HIELPRIKBLOED*
INITIËLE DIAGNOSTIEK I**

T₄ (SD)	TSH (mE/L)			Onbekend*
	≥ 50	20-49	≤ 19	
T₄ ≤ -3,0	Bep. B + Start direct behandeling	Bep. A	Bep. A	Klin. param. pos.: Bep. B + Start direct behandeling Klin. param. neg.: Bep. A
T₄ ≥ -2,9	Bep. B	Bep. A	Bep. A	Bep. A
Bepalingen A: ► Cito in plasma/serum: FT ₄ , TSH ► In plasma/serum: T ₄ , TBG, TG		Bepalingen B: ► Cito in plasma/serum: FT ₄ , TSH ► In plasma/serum: T ₄ , TBG, TG ► In 24-uurs urine: Totaal jodium en LOMWIOM** ► Echografie hals		
Positieve klinische parameters: ► Duidelijke klinische symptomen ► Echo hals: geen schildklier ► X-knie: afwezigheid botkernen				

* Indien TSH uitslag nog niet bekend is: bellen naar entadministratie (zie Bijlage 7.9) of naar screeningslaboratorium (zie Bijlage 7.7).

** Kan de eerste 24 uur onder behandeling worden afgenomen. Deze urineverzameling mag **nooit** een reden zijn om de start van de therapie uit te stellen!

Voor interpretatie uitslagen Bep. A/B: zie yellow page pag. 10.

**1e SERUMMONSTERS (BEPALINGEN A EN B)
INITIËLE DIAGNOSTIEK II**

FT ₄ pmol/L* en/of T ₄ nmol/L	TSH (mE/L)		
	≥ 30	10-29	≤ 9
FT ₄ < 12 T ₄ < 100	Waarschijnlijk primaire CHT	Mogelijk primaire CHT of CTDS	Mogelijk CTDS
FT ₄ < 12 T ₄ ≥ 100	Waarschijnlijk primaire CHT	Mogelijk primaire CHT of CTDS	Mogelijk CTDS of bepalingsfout FT ₄ *
FT ₄ ≥ 12 T ₄ < 100	Waarschijnlijk primaire CHT	Mogelijk primaire CHT of TBG-deficiëntie	Waarschijnlijk TBG-deficiëntie
FT ₄ ≥ 12 T ₄ ≥ 100	Mogelijk primaire CHT	Mogelijk primaire CHT of CTDS	Waarschijnlijk geen CHT

* Cave lage plasma FT₄-waarden door commerciële kits (zie 3.4.1)

Acties:

Waarschijnlijk primaire CHT: Start of continueer behandeling; verricht nader etiologisch onderzoek (Bepalingen B, zie Hoofdstuk 3), eventueel in overleg met kinderendocrinologisch centrum (Bijlage 7.10). Indien geen primaire CHT: behandeling staken.

Mogelijk primaire CHT: Verricht nader etiologisch onderzoek (Bepalingen B, zie Hoofdstuk 3), eventueel in overleg met een kinderendocrinologisch centrum. De uitslagen moeten zo snel mogelijk bekend zijn. Indien permanente (=niet-passagère) primaire CHT: start behandeling.

Mogelijk CTDS: Verricht nader etiologisch onderzoek in overleg met een kinderendocrinologisch centrum (zie Hoofdstuk 5). Cave hypocortisisme!

Mogelijk/waarschijnlijk TBG-deficiëntie: Indien plasma TBG < 200 nmol/L, is TBG-deficiëntie bewezen en is het zeer onwaarschijnlijk dat er sprake is van CHT. Dan geen verdere actie nodig. Bij de kinderen met TBG waarden tussen 200 en 400 nmol/L kunnen zich zowel kinderen met een CHT als kinderen met een partiële TBG-deficiëntie bevinden.

Waarschijnlijk geen CHT: In deze groep kunnen zich nog kinderen met een CTDS bevinden, met name bij een laag T₄ in verhouding tot het TBG (zie fig. 3a op blz. 33). Bij twijfel: kinderendocrinologisch centrum bellen (Bijlage 7.10).

BEHANDELING EN FOLLOW-UP

START Indien à terme (> 36 weken) en gewicht >2,5 kg éénmalig 50 µg.
Zo niet: start met Inductiefase

INDUCTIEFASE (Duur: 1 à 2 weken na start behandeling)

Lichaamsgewicht (kg)	Dagdosis <i>l</i> -T ₄ (µg)	<i>l</i> -T ₄ -dosis naar gewicht (µg/kg/dag)
< 1,5	12,50	≈8,3
1,5-2,0	18,75	9,5-12,5
2,0-2,5	25,00	10,0-12,5
2,5-3,5	31,25	9,0-12,5
> 3,5	37,50	≈10,0

Controles: 2x per week: FT₄ (cito) en TSH. Marge FT₄: 25-35 pmol/L

Aanpassingen: Indien FT₄ aan eind 1e week niet of nauwelijks gestegen is: toedieningswijze controleren. Dan, als FT₄ < 10 pmol/L: dosis ophogen met 6,25 µg /dag (of 1 µg/kg). Indien FT₄ > 35 pmol/L, dosis verlagen met 6,25 µg/dag (of 1 µg/kg).

ONDERHOUDSFASE TOT EIND 1e JAAR

Dosis: 5-8 µg/kg/dag

Controles: 1x per week-1x per 2 weken gedurende eerste 3 maanden daarna tot eind 1e jaar 1x per maand.

Aanpassingen: Dosis verhogen of verlagen met 1 µg/kg/dag op geleide FT₄-spiegel en TSH, die < 10 mE/L moet zijn.

ONDERHOUDSFASE NA 1e JAAR

Leeftijd (jaar)	Dosis (µg/kg/dag)
1 t/m 5	5-6
6 t/m 12	3-5
> 12	2-4

Controles: 1x per 3 à 6 maanden.

FT₄-WAARDEN: De hier opgegeven waarden gelden voor FT₄-waarden, bepaald met de dialyse-methode. Ze zijn leeftijdsafhankelijk. Zie paragraaf 3.4.1.

PREPARATEN: Tabl. à 25 µg Thyrox Duotab (Nourypharma*) deelbaar in 4 x 6,25 µg of Euthyrox (Merck).

TOEDIENING: Vóór voeding, met wat water op lepeltje.

CONTROLES: Tenminste 6 uur na het geven van de *l*-T₄.

*Nourypharma, dochteronderneming van NV Organon

Hoofdstuk 1

1. HET ZIEKTEBEELD CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE

1.1 Historisch perspectief

De eerste beschrijving van CHT is waarschijnlijk die van de Engelse chirurg Curlings. Deze schreef in 1850 over een tweetal mentaal geretardeerde ("idiote") kinderen met grote tongen, die bij obductie geen schildklier bleken te hebben. Een eerste vermoeden omtrent de werking van dit orgaan vormde de hypothese uit 1852, dat endemisch cretinisme en strumavorming veroorzaakt worden door een tekort aan jodium in voeding en drinkwater. Wat later kwamen er meer gedetailleerde klinische beschrijvingen van CHT, zoals die van de Engelse internist Fagge die in 1871 patiënten beschreef, die extreem klein waren, met een volwassen lengte van minder dan 100 cm, met korte en brede handen en voeten, een breed gezicht, een platte neuswortel, dikke neusvleugels, een grote openstaande mond, dikke lippen, gezwollen huid, mentaal geretardeerd, en niet zelden doof en stom. Hoewel men nog maar weinig wist over de functie van de schildklier, werden sinds 1892 schildklierextracten en gedroogde schildklierpreparaten gebruikt om deze patiënten te behandelen. Men zag, dat heel geringe hoeveelheden van deze preparaten een indrukwekkend klinisch effect hadden. Dit was vooral waar te nemen bij schildklierloze personen en in het bijzonder bij kinderen, die pas jaren na de geboorte voor het eerst een schildklierpreparaat toegediend kregen. Dit werd treffend verwoord door Osler in 1897: "Not the magic wind of Prospero nor the brave kiss of the daughter of Hippocrates ever effected such a change as that which we are now enabled to make in these unfortunate victims, doomed heretofore to live in hopeless imbecility, an unspeakable affliction to their parents and to their relatives."

Aan het einde van de vorige eeuw begon men te zoeken naar de actieve stof in de schildklier. In 1896 stelde men vast, dat schildklierweefsel een zeer hoog gehalte aan jodium heeft en in 1915 dat jodium deel uitmaakt van het T₄-molecuul. Dat leidde in 1915 tot de isolatie van het T₄. Daarmee was T₄ het eerste hormoon, dat als zuivere stof geïsoleerd kon worden. Daarna duurde het nog tot 1926, voordat de moleculaire structuur werd opgehelderd.

In hoeverre schildklierhormoon nodig is voor een optimale cerebrale ontwikkeling bij de foetus, is lange tijd een punt van discussie geweest. Aan de ene kant wist men, al sinds de jaren dertig, dat een ernstig (endemisch) gebrek aan jodium tijdens de zwangerschap leidt tot kinderen die al bij de geboorte tekenen van een ernstige en onherstelbare hersenbeschadiging vertonen. Deze schade komt tot uiting in een reeks van neurologische stoornissen zoals mentale retardatie, doofheid, verlammingen, spasticiteit

en scheelzien, alle samengevat met de benaming “neurologisch cretinisme”. In de jaren zestig werd aangetoond, dat deze neurologische afwijkingen voorkómen konden worden door de aanstaande moeders al voor de zwangerschap jodium toe te dienen. Dit wees erop, dat schildklierhormoon van wezenlijk belang is voor de hersenontwikkeling van de foetus. Echter, aan de andere kant zag men, dat zelfs kinderen met een agenesie van de schildklier of met een schildklier die niet in staat is T₄ te maken, toch (vrijwel) zonder hersenschade ter wereld komen, terwijl transplacentair T₄-transport van moeder naar kind ondanks vele pogingen niet overtuigend kon worden aangetoond. Dit suggereerde dat de foetus nog geen schildklierhormoon nodig zou hebben voor een normale ontwikkeling. Een ander argument, dat dit leek te ondersteunen, was, dat normale kinderen bij de geboorte een zeer lage bloedspiegel van het “actieve” hormoon T₃ hebben. Sinds 1989 is met het daadwerkelijk aantonen van een substantiële placentaire overdracht van T₄ van moeder naar foetus deze discussie beslecht. Het is aannemelijk dat de hoeveelheid T₄ die de zwangere aan haar kind doorgeeft doorgaans voldoende is om de hersenontwikkeling veilig te stellen. In geval van ernstig en langdurig jodiumgebrek is noch de zwangere noch de foetus in staat voldoende T₄ te maken en treedt er ernstige cerebrale schade bij de foetus op.

1.2 Invloed van schildklierhormoon op de hersenontwikkeling

Bij alle gewervelde dieren - en ook bij de mens - is schildklierhormoon nodig voor een optimale stofwisseling en normale ontwikkeling van het lichaam, inclusief die van de hersenen. Voor de stofwisseling is dit belang echter veel minder essentieel dan voor de hersenontwikkeling. Onder anderszins gunstige omstandigheden is de mens in staat om jarenlang te overleven zonder, of vrijwel zonder, dit schildklierhormoon. Bij herstel van de hormoonvoorziening herstelt ook de stofwisseling weer. Een dergelijke reversibiliteit geldt niet voor het zich ontwikkelende centraal zenuwstelsel (CZS).

T₄ is nodig bij vrijwel alle ontwikkelingsstappen van het CZS, behoudens de aanleg van de neurale buis. Daarna, van neuroblastformatie in de 10e foetale week, tot het einde van de ontwikkeling, myelinisatie en celdood, die doorgaan tot na het eerste levensjaar, is T₄ nodig. Daarbij heeft T₄ vooral de rol van tijdklok. Het brengt differentiatieprocessen op gang door het aanzetten van de productie van specifieke eiwitten, zodra de neurale elementen gevormd zijn. Daarbij gaat het zowel om de anatomische rijping van de hersencellen, zoals migratie, dendriet- en synapsvorming, gliacelproliferatie en myelinisatie, als om de functionele maturatie, zoals prikkelgeleiding door de zenuwbanen en functie van de synapsen. In deze sequentiële ontwikkelingsgang zijn kritische fasen te onderscheiden, waarin T₄ in de juiste hoeveelheid beschikbaar moet zijn om een bepaald proces optimaal te laten verlopen. Gebeurt dit niet, door teveel of te weinig T₄ op het juiste ogenblik, dan kan een beschadiging ontstaan, die vaak irreversibel is, omdat het daarop volgende proces ook niet goed verloopt.

In de periode van de snelste ontwikkeling van het CZS, namelijk die van de maximale corticale groeispurt tijdens de eerste drie maanden na de geboorte, vindt men

de hoogste T₄-concentraties in het pre- en postnatale leven. De corticale groeispuurt zet al in vóór de geboorte, tijdens de laatste tien weken van de zwangerschap en in deze periode loopt ook de plasma-T₄-concentratie al langzaam op. Het kind met CHT is voor wat de hersenontwikkeling betreft, in deze fase enigszins beschermd door het moederlijke T₄, dat in beperkte hoeveelheid de placenta passeert. In de eerste dagen na de geboorte verdubbelt de plasma-T₄-concentratie. Vindt, zoals bij CHT, deze snelle T₄-oploop niet plaats en wordt het kind ook daarna niet behandeld, dan daalt de T₄-spiegel snel. Dit resulteert, met name bij de extreme vormen van CHT, in ernstige schade aan het CZS. Er kan een zodanige geestelijke handicap ontstaan, dat intramurale zorg nodig is.

Vroegtijdige opsporing en behandeling van CHT leiden echter niet per definitie tot een normale psychomotorische ontwikkeling. Recentelijk is een uitgebreid onderzoek gedaan (Kooistra et al. 1994) naar de cognitieve en motorische ontwikkeling van vroeg behandelde Nederlandse kinderen met CHT, geboren in 1981 en 1982. Van de twee getalsmatig belangrijkste subgroepen met permanente CHT - schildklieragenesie en dystopisch schildklierrudiment (=ectopie) -, zijn resp. 24 en 30 kinderen op de leeftijd van 7 en 9 jaar onderzocht en vergeleken met een controlegroep. Op 7-jarige leeftijd waren de gemiddelde IQ-scores van deze groepen resp. 89 en 93, significant lager dan die van de controles (103); op 9-jarige leeftijd waren deze scores resp. 92, 99 en 103 en was er alleen een significant verschil tussen de agenesiegroep en de controlegroep. De scores voor de motoriek gaven eenzelfde beeld te zien als de IQ-scores. Er werden significante verschillen gevonden tussen de agenesie- en de controlegroep met een tussenpositie voor de dystopiegroep.

Verder bleek een relatief late start van de behandeling (> 21 dagen na de geboorte) met name bij kinderen met schildklieragenesie geassocieerd te zijn met slechtere uitkomsten van de cognitieve en motorische vaardigheidstesten.

1.3 Vroegtijdige opsporing door neonatale screening

CHT is dus geen onschuldige aandoening. Het proces van beschadiging begint mogelijk al voor, maar zeker direct na de geboorte. Op dat moment zijn er nog maar zelden zodanige symptomen waarneembaar, dat de diagnose CHT snel gesteld wordt. In het verleden werd CHT daarom soms pas na maanden gediagnostiseerd. Om patiënten met CHT vroegtijdig te kunnen opsporen en behandelen is in 1981 besloten om in heel Nederland te gaan screenen op CHT. De screening wordt gecombineerd met de PKU-screening. Sinds 1994 wordt aanbevolen de screening te verrichten op de 5e dag, doch uiterlijk op de 7e dag (geboortedag is dag 0). D.m.v. een hielprik wordt bloed afgenomen, dat in gespecialiseerde screeningslaboratoria wordt onderzocht. Wanneer de uitkomsten van dit onderzoek verdacht zijn voor CHT wordt het kind zo spoedig mogelijk naar een kinderarts verwezen voor nader onderzoek en behandeling.

De prognose voor de cognitieve en motorische vaardigheden van kinderen met CHT zou op twee manieren nog kunnen worden verbeterd. Versnellen van de gehele screeningsprocedure en versnellen van de verwijzing naar de kinderarts kunnen het tijdstip van behandeling nog met enkele dagen vervroegen en daarmee de hypothyreoïde fase bekorten. Ook het starten van de behandeling met een hogere substitutiedosis levothyroxine (*l*-T₄) dan tot nog toe gebruikelijk was, zal deze fase bekorten en daarmee de prognose kunnen verbeteren.

1.4 Prevalentie en etiologische classificatie

In Nederland worden jaarlijks een 70-tal kinderen met een blijvende vorm van CHT opgespoord (prevalentie 1: 2600); daarnaast blijkt een aantal pasgeborenen een tijdelijke stoornis van de schildklierfunctie te hebben. Het is intrigerend dat in Nederland de prevalentie van CHT na invoering van de screening ongeveer het tweevoudige is van die van vóór de start ervan. Het moet wel zo zijn dat toentertijd alleen de ernstiger vormen herkend werden en de minder ernstige vormen pas op latere leeftijd werden gediagnostiseerd.

Voor Nederland is de patiëntenpopulatie uit de geboortejaren 1981 en 1982 het meest gedetailleerd in kaart gebracht (Tabel 1a). Alleen de blijvende stoornissen zijn opgenomen. Voor een aantal oorzaken is in de tabel een prevalentie van 0% opgegeven. Dit betekent uiteraard niet, dat de absolute prevalentie 0% bedraagt, maar dat er in dit cohort geen kinderen met deze diagnose voorkwamen.

In de genoemde jaren werd naast blijvende CHT een vrij hoge incidentie (1:2300 pasgeborenen) van passagère primaire CHT gevonden. Deze stoornissen bleken in meerderheid het gevolg van blootstelling van moeder en kind aan hoge doses jodium of jodiumderivaten. Incidenteel werd de passagère CHT veroorzaakt door maternale, tegen schildklierweefsel gerichte antistoffen of door maternale schildklierremmende geneesmiddelen. Vaak echter was er geen aanwijsbare oorzaak. De gebruikelijke thyreostatica, zoals thiamazol (=MMI) en propylthiouracil (PTU), alsmede excessieve hoeveelheden jodide veroorzaken een (tijdelijk) organificatiedefect in de schildklier door remming van het enzym thyreoperoxidase (TPO). Voor een verdere beschrijving van de diverse vormen van CHT wordt verwezen naar Hoofdstukken 3, 5 en 6.

1.4.1 CHT bij het syndroom van Down

Een bijzondere plaats neemt CHT bij het syndroom van Down in. Kinderen met dit syndroom hebben een sterk verhoogd risico op zowel aangeboren als verworven schildklierziekten. De in de screening gevonden incidentie van CHT bij kinderen met het Down-syndroom ligt veel hoger dan die in de gehele populatie. Ook verworven aandoeningen, zoals de ziekten van Hashimoto en Graves komen bij het syndroom van Down vaker voor. Bij een aantal van deze kinderen, die een bewezen verstoring in de schild-

Tabel 1a. Indeling van permanente CHT naar etiologie van Nederlandse patiënten geboren in 1981 en 1982 (N=133).

Etiologie	Perc.
<i>Stoornissen in de schildklierorganogenese (sporadische primaire CHT)</i>	71%
Agenesie van de schildklier	19%
Cryptotopisch schildklierrudiment*	8%
Dystopisch schildklierrudiment**	44%
<i>Stoornissen in de schildklierhormonogenese (erfelijke primaire CHT)</i>	14%
TSH-hyporesponsiviteit (=TSH-receptor en G-eiwit mutaties/deficiënties)	3%
Totaal jodide-transportdefect	0%***
Totaal jodide-organificatiedefect	4%
Partieel jodide-organificatiedefect	3%
Thyreoglobuline-synthesedefect	4%
Jodotyrosine-dejodasedefect	0%***
<i>Stoornissen in de regulatie van de schildklier (secundaire/tertiaire CHT = CTDS)****</i>	12%
<i>Niet nader te classificeren vormen van permanente CHT</i>	3%
CHT bij syndroom van Down	2%
Overigen	1%

* Cryptotopie: slechts de aanwezigheid van TG in de circulatie wijst op de aanwezigheid van rudimentair schildklierweefsel.

** Dystopie (syn. ectopie): aanlegstoornis, waarbij het rudimentaire schildklierweefsel zich in het beloop van de ductus thyroglossus bevindt.

*** Kinderen met deze diagnose kwamen in deze populatie niet voor; uiteraard wel in andere populaties.

**** CTDS: congenitale thyreotropine-deficiëntie-syndromen, verzamelnaam voor alle hypofysaire/hypothalamische (hormonale en morfologische) defecten, gekenmerkt door een TSH-deficiëntie

klierhormoon-regulatie hebben, is de etiologie moeilijk vast te stellen. Het is vaak zelfs niet mogelijk om het “niveau” van de stoornis in de thyreotrope as aan te geven. Gezien het verhoogde risico van schildklierfunctiestoornissen bij kinderen met het syndroom van Down wordt tegenwoordig aangeraden om de schildklierfunctie periodiek te blijven controleren.

1.4.2 CHT bij andere syndromen

CHT komt nog bij een aantal andere syndromen voor, die zeldzamer zijn dan het syndroom van Down. Vaak is de afwijkende screeningsuitslag het eerste symptoom van deze aandoeningen. Bij het Pendred-syndroom, dat erfelijk is en vaak gepaard gaat met perceptieve doofheid, gaat het om een organificatiedefect. Het Johansen-Blizzard-syndroom wordt gekenmerkt door een aantal elementen van ectodermale dysplasie in combinatie met endocriene en exocriene afwijkingen. De primaire hypothyreoïdie, aanwezig in ongeveer één derde van de gevallen, kan in de loop der tijd in ernst toenemen. Albright's hereditaire osteodystrofie (AHO), ook wel bekend onder de naam (pseudo)-pseudo-hypoparathyreoïdie, is een erfelijke stoornis. De oorzaak van deze ziekte is een verminderde activiteit van de zogenaamde G-eiwitten, die een cruciale rol spelen in de signaaloverdracht van peptidehormonen in hun targetorgaan, zoals de signaaloverdracht van TSH in de schildklier of van parathormoon in de nier. Bij het syndroom van de Morsier (septo-optic-dysplasia) gaat het om een combinatie van afwijkingen, die terug te voeren zijn op een onvolledige aanleg van de voorste mediane structuren in de hersenen. Dit resulteert in het afwezig zijn van het septum pellucidum, hypoplasie van het chiasma opticum, leidend tot ernstige visusproblemen, en hypothalamische defecten, waardoor een secundair hypopituitarisme ontstaat. Dit resulteert in endocriene stoornissen, waaronder vaak tertiaire hypothyreoïdie.

1.4.3 Afwijkende screeningsuitslagen bij neonatale complicaties

Een afwijkend screeningsresultaat hoeft niet altijd te duiden op CHT. Een lage (F)T₄-waarde kan onderdeel zijn van het low-T₃-syndroom, dat in verschillende klinische situaties kan optreden. De TSH-spiegel is hierbij in het algemeen normaal.

Zo hebben prematuren een lagere T₄-concentratie dan à terme geboren kinderen, waarbij er een lineaire, positieve correlatie bestaat tussen de duur van de zwangerschap en de hoogte van de T₄-concentratie. Vandaar dat voor deze groep neonaten de “prematu-renregeling” is ingevoerd, waarbij niet gescreend wordt op T₄, maar uitsluitend op TSH (zie paragraaf 2.2.1). Er is in de literatuur veel geschreven over de vraag, of bij prematuren zonder TSH-verhoging behandeling gewenst is. Uit een grote studie (van Wassenaar, AMC, Amsterdam, 1996) naar het effect van l-T₄-suppletie gedurende de eerste zes weken bij prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken komt naar voren, dat deze behandeling geen aantoonbare invloed heeft op optreden en beloop van

postnatale complicaties zoals hersenbloeding, of op de duur van de beademing en evenmin op de psychomotore ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar. De voorlopige conclusie moet dus zijn, dat voor deze groep kinderen suppletie niet geïndiceerd is.

Overigens kan bij deze ernstig premature kinderen (<1500 gram) na enige weken wel een passagère TSH-verhoging optreden, met TSH-concentraties in de "hypothyreoïde" range (>50 mE/L). Vooralsnog is niet aangetoond, dat behandeling van deze kinderen een gunstig effect heeft op het klinisch verloop of op de ontwikkeling.

Bij à terme kinderen kan het low-T₃-syndroom optreden bij ernstige ziektebeelden zoals meningitis en sepsis. Omdat het low-T₃-syndroom in wezen een aanpassing van het organisme is aan het onderliggend lijden, is ook hier behandeling niet geïndiceerd. Zeer lage schildklierwaarden worden ook gevonden bij extra-corporele membraan-oxygenatie (ECMO). Of deze waarden uitsluitend het gevolg zijn van een low-T₃-syndroom, of dat nog andere factoren meespelen is niet duidelijk.

1.5 Behandeling

De behandeling geschiedt door middel van substitutie met *l*-thyroxine. Het is zaak zo vroeg mogelijk met de behandeling te starten en zo snel mogelijk euthyreoïdie te bereiken. Het oude insluipschema uit de vorige Werkmap CHT is daarom verlaten. Er wordt gestart met een eenmalige gift van 50 µg levo-thyroxine (*l*-T₄). Daarna is de dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht (10 µg/kg/dag). Door deze hoge dosis normaliseren de FT₄- en TSH-concentraties veel sneller dan bij het insluipen van de behandeling. Het geven van T₃ (Cytomel) in plaats van *l*-T₄ is obsoleet. Er zijn sterke aanwijzingen, dat behandeling met Cytomel de uiteindelijke prognose negatief beïnvloedt. Bovendien is Cytomel bij deze hoge doses *l*-T₄ niet meer nodig, omdat het serum-T₄ zeer snel stijgt en door de hersencellen naar eigen behoefte in T₃ wordt omgezet.

Alhoewel door de screening en door het optimaliseren van de behandeling de uiteindelijke prognose voor de psychomotore ontwikkeling sterk is verbeterd, blijft voorzichtigheid geboden bij het voorspellen van deze ontwikkeling voor de individuele CHT patiënt. Zeker bij de ernstige vormen van CHT, maakt het kind toch nog altijd een postnatale periode door met een tekort aan schildklierhormoon. Daarnaast is het altijd de vraag, hoe optimaal de behandeling zal verlopen. In de eerste plaats is het moeilijk in te schatten, hoe het individuele kind op de therapie zal reageren en hoe snel euthyreoïdie zal worden bereikt. In de tweede plaats mag niet worden uitgegaan van een altijd optimale compliance van patiënt en ouders; in een aantal gevallen wordt de medicatie soms onzorgvuldig ingenomen.

Hoofdstuk 2

2. SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de werkwijze en methode van de screening alsmede op de verwijscriteria. Nadere informatie over de richtlijnen van de screeningsprocedure kan gevonden worden in het Draaiboek van de screening op PKU en CHT, uitgegeven door de Geneeskundige Hoofdinspectie. In 1993 is een grondig herziene tweede versie verschenen. Voor een verslag met de resultaten van de eerste 10 jaar van de screening wordt verwezen naar Verkerk et al. (1993).

2.1 Organisatie en financiering

De landelijke screening op CHT is ingevoerd op 1 januari 1981 en loopt voor een belangrijk deel parallel aan de screening op PKU. De bepalingen in de bloedvlekjes worden verricht door vijf screeningslaboratoria (voor adressen zie Bijlage 7.7). De organisatie, het toezicht op deelname en de verwijzing naar een kinderarts berusten bij de 11 provinciale entadministraties (Overijssel en Flevoland hebben samen één entadministratie) en de entadministraties van de steden Amsterdam en Rotterdam (voor adressen zie Bijlage 7.9). Verantwoordelijk is de medisch adviseur van de entadministratie, die formeel ook de arts is die het screeningsonderzoek aanvraagt (d.w.z. de inzender van het onderzoek is) en toezicht houdt op het verloop van de screening.

De landelijke coördinatie berust bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft een Landelijke Begeleidingscommissie (LBC-CHT) ingesteld waarin naast zichzelf en de hierboven genoemde instanties ook vertegenwoordigd zijn: TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG), de Landelijke Adviescommissie-CHT (LAC-CHT), de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, de Vereniging voor Klinische Psychologie, de Zorgverzekeraars Nederland, de Landelijke Vereniging voor Thuiszorg, de Ziekenfondsraad en de huisartsen (LHV en NHG). De commissie heeft als taak de begeleiding en de evaluatie van de screening te verzorgen. De jaarlijkse evaluatie wordt uitgevoerd door TNO-PG aan de hand van de gegevens verstrekt door de screeningslaboratoria, de entadministraties en de behandelende kinderartsen. De kinderartsen verstrekken ook gegevens over kinderen die mogelijk zijn gemist bij de screening. Voor de registratie is een privacy-reglement opgesteld, dat is aangemeld bij de Registratiekamer te Rijswijk.

De screening wordt gefinancierd krachtens de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ). De kosten van verwijzing, diagnostiek en eventuele behandeling komen ten laste van de ouders/verzorgers van de patiënt, dan wel hun zorgverzekeraar.

Tabel 2a Regio-indeling voor de screeningslaboratoria (zie voor adressen Bijlage 7.7)

Regio	Screeningslaboratorium	Provincie
Noord-Oost	Sophia Ziekenhuis, Zwolle	Groningen Friesland Drenthe Overijssel
Midden	RIVM, Bilthoven	Gelderland Utrecht
Noord-West	AMC, Amsterdam	Flevoland Noord-Holland
Zuid-West	IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan de IJssel	Zuid-Holland Zeeland
Zuid-Oost	St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	Noord-Brabant Limburg

2.2 Werkwijze en verwijscriteria

De screening bestaat uit de volgende deelprocessen:

- Stap 1: **Geboorteaangifte.** Bij de geboorteaangifte worden de ouders door middel van een informatieblad geïnformeerd over de screening op PKU en CHT.
- Stap 2: **Verwerking geboorteaangifte.** De burgerlijke stand stuurt de persoons- en adresgegevens door naar de entadministratie.
- Stap 3: **De entadministratie informeert degene die de hielprik moet verrichten** (uitzonderingen zijn de provincies Zuid-Holland en Gelderland, waar de hielprik wordt verricht door degene die de bevalling heeft begeleid).
- Stap 4: **Uitvoering eerste hielprik** door de huisarts, verloskundige, verpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis. Hierbij worden vier cirkeltjes op het speciale filtreerpapier geheel met bloed gevuld (zie Figuur 2a).
Aanbevolen wordt de hielprik te verrichten op de 5e dag, uiterlijk op de 7e dag (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). In een antwoord-envelop wordt het setje verstuurd naar het screeningslaboratorium dat behoort bij de desbetreffende provincie (zie Tabel 2a). In een folder, die opgevraagd kan worden bij de entadministratie, wordt de uitvoering van de hielprik beschreven.
- Stap 5: **Bepaling T₄ en eventueel TSH en TBG door screeningslaboratorium.** Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt eerst met behulp van een (radio)immunochemische bepaling de totale T₄-concentratie vastgesteld, uitgedrukt in aantal standaarddeviaties (SD) ten opzichte van het daggemiddelde

(zie Figuur 2b). Behoort de T₄-waarde op de desbetreffende bepalingsdag tot de 20% laagste waarden (T₄ ≤ -0,8 SD), dan wordt uit het zelfde filtreerpapier-bloed, eveneens met behulp van een (radio)immunochemische bepaling, de concentratie van TSH bepaald en sinds 1 januari 1995 bij T₄-waarden ≤ -1,6 SD ook de T₄/TBG-ratio. Een lage T₄/TBG-ratio wil zeggen, dat een laag T₄-gehalte waarschijnlijk niet verklaard wordt door een laag TBG-gehalte (vgl. Figuur 3a).

Stap 6: **Het screeningslaboratorium meldt “dubieuze” en “afwijkende” uitslagen telefonisch of per fax aan de entadministratie (Tabel 2b).**

Negatieve uitslagen worden met de post of per computer verstuurd.

Voor premature kinderen geldt een aparte regeling (zie paragraaf 2.2.1).

Stap 7: **Verwerking resultaten entadministratie.** Wanneer de T₄- en/of de TSH-waarde “afwijkend” is (zijn), dan is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts, ongeacht de uitslag van de T₄/TBG-ratio (zie Tabel 2c t/m 2f). Bij een “dubieuze” uitslag wordt de wijkverpleegkundige geïnformeerd voor het verrichten van een tweede hielprik. Bij een “afwijkende” en/of tweemaal een “dubieuze” waarden wordt de huisarts op de hoogte gesteld met het verzoek, het kind zo spoedig mogelijk naar de kinderarts te verwijzen. Zodra bekend is, naar welke kinderarts het kind verwezen gaat worden, worden de uitslagen ook naar deze kinderarts gestuurd.

Stap 8: **Tweede hielprik**, indien de eerste hielprik “dubieus” was.

Stap 9: **De huisarts regelt de verwijzing naar de kinderarts.** De huisarts meldt aan de entadministratie naar welke kinderarts het kind verwezen is.

Tabel 2b Definities van “afwijkend”, “dubieus” en “negatief” bij de screeningsuitslag

Uitslag	Definitie
Afwijkend	<ul style="list-style-type: none"> ▶ T₄ ≤ -3,0 SD èn niet prematuur*, en/of ▶ TSH ≥ 50 mE/L
Dubieus	<ul style="list-style-type: none"> ▶ T₄ -2,9 t/m -1,6 SD èn T₄/TBG-ratio** ≤ 8,5 èn geen prematuritas*, en/of ▶ TSH 20 t/m 49 mE/L
Negatief (= normaal)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ bij prematuritas: alle T₄- en T₄/TBG-uitslagen ▶ niet prematuur: T₄ -2,9 t/m -1,6 SD èn T₄/TBG-ratio ≥ 8,6, of ▶ niet prematuur: T₄ ≥ -1,5 SD ▶ bij alle neonaten (inclusief prematuren): TSH ≤ 19 mE/L

* Definitie prematuritas: zwangerschapsduur ≤ 36 weken èn geboortegewicht ≤ 2500 gram.

** De T₄/TBG-ratio wordt als volgt berekend: tel bij de T₄-uitslag uitgedrukt in SD het getal 5,1 op en deel dit vervolgens door de TBG-uitslag in µmol/L. Voorbeeld: een niet-premaatuur kind heeft bij de eerste hielprik een T₄ van -2,7 SD en een TBG van 400 nmol/L (=0,4 µmol/L). T₄/TBG-ratio = (-2,7+5,1)/0,4 = 6,0 = “dubieus”.

Tabel 2c Interpretatie en actie bij de **eerste hielprik**; voor pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≤ 36 weken en een geboortegewicht ≤ 2500 gram geldt een aparte regeling (zie Tabel 2e).

T ₄ (SD) èn T ₄ /TBG-ratio	TSH (mE/L)**		
	≥ 50	20 t/m 49	≤ 19
T ₄ $\leq -3,0^*$	verwijzen	verwijzen	verwijzen
T ₄ -2,9 t/m -1,6 èn T ₄ /TBG-ratio $\leq 8,5$	verwijzen	tweede hielprik	tweede hielprik
T ₄ -2,9 t/m -1,6 èn T ₄ /TBG-ratio $\geq 8,6$; resp. T ₄ $\geq -1,5$	verwijzen	tweede hielprik	geen actie

* Is T₄ "afwijkend" (-3,0 SD, -3,1 SD, -3,2 SD, etc.), dan wordt niet gewacht tot de TBG- en/of de TSH-uitslag bekend is, maar wordt direct verwezen. 15% van deze kinderen heeft namelijk CHT, veelal met een ernstige vorm. Wachten op de TBG-uitslag zou tot niet-gewenste vertraging leiden bij de behandeling.

** Een TSH-bepaling wordt alleen verricht bij kinderen die een T₄ lager dan of gelijk aan -0,8 SD hebben.

Tabel 2d Interpretatie en actie bij de **tweede hielprik**; voor pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≤ 36 weken en een geboortegewicht ≤ 2500 gram geldt een aparte regeling (zie Tabel 2f).

T ₄ (SD) èn T ₄ /TBG-ratio	TSH (mE/L)		
	≥ 50	20 t/m 49	≤ 19
T ₄ $\leq -3,0$	verwijzen	verwijzen	verwijzen
T ₄ -2,9 t/m -1,6 èn T ₄ /TBG-ratio $\leq 8,5$	verwijzen	verwijzen	verwijzen
T ₄ -2,9 t/m -1,6 èn T ₄ /TBG-ratio $\geq 8,6$; resp. T ₄ $\geq -1,5$	verwijzen	verwijzen	geen actie

2.2.1 Regeling bij prematuren

Bij vroeggeborenen (≤ 36 weken) met een laag geboortegewicht (≤ 2500 gram) is niet alleen de T₄-concentratie aanzienlijk lager dan bij à terme geboren, maar ook de T₄/TBG-ratio. Om deze reden geldt voor deze groep een speciale regeling, de "prematu-renregeling". De regeling houdt in dat alleen de TSH-concentratie als criterium voor een tweede hielprik of voor verwijzing wordt gehanteerd (zie Tabel 2e en 2f). Op het hielprik-setje moeten dan wel geboortegewicht èn zwangerschapsduur worden ingevuld (zie Figuur 2b).

Tabel 2e Interpretatie en actie bij de eerste hielprik bij prematuren (zwangerschapsduur ≤ 36 weken en geboortegewicht ≤ 2500 gram).

TSH (mE/L)	Uitslag	Actie
≥ 50	“afwijkend”	verwijzen
20 t/m 49	“dubieus”	tweede hielprik
≤ 19	“negatief”	geen

Tabel 2f Interpretatie en actie bij de tweede hielprik bij prematuren (zwangerschapsduur ≤ 36 weken en geboortegewicht ≤ 2500 gram).

TSH (mE/L)	Uitslag	Actie
≥ 50	“afwijkend”	verwijzen
20 t/m 49	“dubieus”	verwijzen
≤ 19	“negatief”	geen

2.2.2 Criteria voor verwijzing naar de kinderarts.

Theoretisch zijn er veel combinaties van screeningsuitslagen mogelijk. De Tabellen 2c tot en met 2f geven een overzicht van deze combinaties. Zij vormen de criteria, die door de entadministraties gehanteerd worden om al dan niet te verwijzen of om een tweede hielprik te laten verrichten.

2.2.3 Procedure voor verwijzing naar de kinderarts

Bij “afwijkende” of tot tweemaal toe “dubieuze” uitslagen stelt de entadministratie de huisarts hiervan op de hoogte. De huisarts wordt daarbij verzocht het kind te verwijzen naar een kinderarts. De entadministratie informeert naar welke kinderarts de verwijzing zal plaatsvinden en stuurt de betreffende kinderarts de persoonsgegevens en screeningsuitslagen van het kind (T_4 in nmol/L en in SD-score; TBG in nmol/L en TSH in mE/L). Om snel op de hoogte gebracht te kunnen worden van nakomende screeningsuitslagen verdient het aanbeveling dat het fax-nummer van de kinderarts bekend is bij de entadministratie van zijn/haar regio (zie voor adressen Bijlage 7.9). Het diagnostisch onderzoek dient zo spoedig mogelijk plaats te vinden, bij voorkeur op de dag dat de afwijkende uitslag bekend wordt. Zeker in het geval de uitslagen van T_4 en TSH beide “afwijkend” zijn is **zeer grote spoed** vereist ten aanzien van diagnostiek en behandeling. In deze groep heeft bijna 80% van de kinderen CHT en veelal is er sprake van een ernstige vorm, zoals een agenesie.

De medisch adviseur van de entadministratie vergewist zich ervan dat de indicatie tot verwijzing daadwerkelijk leidt tot een contact met de kinderarts. Door velerlei oorzaken kunnen onnodige vertragingen ontstaan bij de verwijzing. Om deze te voorkomen wordt de kinderarts verzocht bericht te geven aan de medisch adviseur van de entadministratie, zodra het kind zich bij hem/haar gemeld heeft. De uitslagen van het diagnostisch onderzoek hoeven niet aan de entadministratie meegedeeld te worden. Is het aangekondigde kind niet binnen uiterlijk 2 dagen verschenen, dan moet de kinderarts de entadministratie of de huisarts hiervan op de hoogte stellen en moet worden afgesproken, wie hierop actie onderneemt.

2.3 Beleid bij wisseltransfusie

Een wisseltransfusie kan invloed hebben op de schildklierhormoonstatus, in het bijzonder op de plasma-T₄-concentraties en dus op de uitslag van de CHT-screening. Zowel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen kunnen het gevolg zijn. Vergeleken met een gezonde neonat heeft een volwassen donor over het algemeen een andere plasma-TBG-concentratie en een lagere (F)T₄-spiegel. Bij het kind kunnen ziekte en/of prematuritas deze waarden ook sterk beïnvloeden, zodat het moeilijk voorspelbaar is, welk effect een wisseltransfusie op de T₄-screeningsuitslag zal hebben. Wanneer de pasgeborene een ernstige vorm van CHT heeft, zal het donorbloed tijdelijk een verbetering van de T₄-concentratie bewerkstelligen.

Voor TSH zijn de consequenties anders. Fout-positieve en fout-negatieve uitslagen zijn beide erg onwaarschijnlijk. In het eerste geval zou de donor een ernstige hypothyreoïdie moeten hebben. In het tweede geval is, althans bij ernstige primaire CHT, de TSH-spiegel sterk verhoogd en zal ook na een wisseltransfusie weer snel stijgen onder invloed van de zeer sterk gestimuleerde thyreotrope cellen in de hypofyse.

Vanwege de bovengeschetste problemen verdient het aanbeveling om bij een wisseltransfusie van het eerste uitgaande bloed van het kind een monster te nemen voor T₄-, FT₄-, TSH- en TBG-bepalingen in eigen laboratorium. En verder, om voor de hielprik van de screening zoveel mogelijk de officiële termijn aan te houden, dus liefst op dag 5, op z'n laatst op dag 7 (geboortedag is dag 0). Indien de wisseltransfusie binnen deze termijn valt, kan het eerste exfusiebloed gebruikt worden; zo niet, dan dient 72 uur gewacht te worden alvorens de hielprik verricht wordt.

2.4 Verlate screening "buitenlandse" kinderen

Adoptie-kinderen uit het buitenland afkomstig en kinderen van asielzoekers zullen zelden in het land van herkomst op CHT gescreend zijn en zullen eveneens zelden al in de eerste levensweken in Nederland aankomen. Gezien de fysiologische daling van T₄ en FT₄ in de loop van de eerste levensmaanden is de kans groot dat er tweemaal een dubieuze T₄-screeningsuitslag wordt gevonden. Daarom wordt, indien bij deze kinderen de hielprik na de 60e dag is uitgevoerd, alleen de TSH-concentratie gebruikt als criterium voor een tweede hielprik of verwijzing, zoals bij de "prematuurenregeling".

2.5 Evaluatie van de screening

De rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissie CHT (LBC-CHT) en de Landelijke Adviescommissie CHT over de screening en de hierop aansluitende initiële diagnostiek wordt verzorgd door TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG, voorheen NIPG-TNO) te Leiden. De uitslagen van het diagnostisch onderzoek worden verzameld met behulp van een groen formulier (zie Bijlage 7.6) dat de entadministratie naar de kinderarts stuurt. De kinderarts stuurt vervolgens dit formulier naar TNO-PG. De rapportage gaat onder andere in op de deelneming, uitslagen en verwijscriteria, het verifiërende diagnostisch onderzoek met de hiermee gemoeide tijdsduur en de opgespoorde en gemiste patiënten. Aan de hand van de rapportage kunnen screening en follow-up worden bewaakt en gecoördineerd.

Op grond van de resultaten heeft de LBC-CHT de verwijscriteria enkele keren bijgesteld. Zo werd medio 1982 de “prematuurenregeling” ingevoerd (zie paragraaf 2.2.1). In 1993 is de prematuurenregeling bijgesteld. Ook werd in 1993 het TSH-afkappunt wat lager gesteld (van 28 mE/L naar 20 mE/L). In januari 1995 is de TBG-bepaling toegevoegd aan de screening.

In de tijd dat alleen gescreend werd met behulp van T_4 en TSH was de sensitiviteit van de screening ten aanzien van primaire CHT 99% en ten aanzien van CTDS 74%. Dit betekent dat 1% van alle patiënten met primaire CHT en 26% van alle patiënten met CTDS gemist werden. Een normale screeningsuitslag sluit CHT dus niet uit! De specificiteit geeft aan welk deel van de “gezonde” kinderen niet voor verwijzing in aanmerking komen. Uitgaande van alle vormen van CHT was de specificiteit 99%. De voorspellende waarde was 6%. Oftewel van alle kinderen die verwezen worden had 6% CHT. Naar verwachting zal door de toevoeging van de TBG-bepaling aan de screeningsprocedure de sensitiviteit ten aanzien van het opsporen van CTDS hoger worden. Ook de specificiteit zal hoger zijn en dus ook de voorspellende waarde. Verwacht wordt dat hierdoor 15% van de verwezen kinderen CHT zal hebben.

In vergelijking met de periode vóór de screening is aanzienlijke winst geboekt in de leeftijd waarop de patiënten behandeld worden. Vóór de screening werd 12% van de patiënten behandeld op de 21e dag of eerder. Het betrof hier de patiënten met een ernstige vorm van CHT. Na invoering van de screening werd in de periode 1981-1990 72% van deze patiënten met een ernstige vorm behandeld op dag 21 of eerder. Wordt uitgegaan van alle patiënten met CHT, dan was dit percentage 54. Het streven om alle patiënten behandeld te hebben op de leeftijd van 21 dagen is dus nog niet bereikt. Belangrijk doel voor de komende jaren is dit percentage te verhogen. Enkele maatregelen zijn reeds genomen. Zo is eind 1993 de aanbevolen leeftijd bij de hieprijk met één dag vervroegd. Verder zijn de 5 PKU- en 5 CHT-laboratoria vanaf 1995 samengevoegd tot 5 screeningslaboratoria, waardoor de verzending van de setjes van het PKU- naar het CHT-laboratorium is komen te vervallen. Belangrijke winst kan verder geboekt worden bij de verwijzing naar de kinderarts, het diagnostisch onderzoek en de start van de behandeling. De genomen maatregelen hebben al effect gesorteerd. Zo werden in 1995 90% van alle patiënten met een ernstige vorm van CHT behandeld voor of op dag 21.

Hoofdstuk 3

DIAGNOSTIEK BIJ CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE

3.1 Initiëel onderzoek na verwijzing

Wanneer een kind door de huisarts naar een kinderarts is verwezen op grond van een afwijkende screeningsuitslag, betekent dit, dat er **verdenking bestaat op CHT en daarom dient het kind nog dezelfde dag te worden gezien**. Door het toevoegen van de TBG-bepaling aan de screening, is de kans, dat een kind dat wordt verwezen werkelijk CHT heeft, aanzienlijk groter dan daarvoor. Het initiële onderzoek, bestaande uit anamnese, lichamelijk onderzoek en verifiërend bloedonderzoek, moet er primair op gericht zijn deze diagnose te bevestigen dan wel te verwerpen. Dit houdt in, dat verifiërend bloedonderzoek **nooit** achterwege mag blijven, ook al zijn er helemaal geen klachten of klinische verschijnselen van hypothyreoïdie.

In de meeste gevallen zal men door middel van de hieronder beschreven diagnostiek tot een etiologische diagnose kunnen komen. Deze etiologische classificatie in de neonatale fase is van groot belang, omdat daarmee erfelijke vormen van CHT worden opgespoord, waardoor in een vroeg stadium een erfelijkheidsadvies gegeven kan worden. Bovendien worden bij de classificatie de passagère vormen opgespoord, waarmee voorkomen wordt dat ten onrechte behandeld wordt. Het komt echter voor, dat nog geen definitieve diagnose gesteld kan worden, terwijl de behandeling al is gestart. In dat geval moet het verdere diagnostisch onderzoek worden uitgesteld naar een later tijdstip, b.v. na de leeftijd van drie jaar. Zie hiervoor paragraaf 3.7.

Twijfelt men over de vraag, of er sprake is van CHT of niet, of over de etiologie, dan is het goed contact op te nemen met de regionale kinderarts-endocrinoloog (voor adressen zie Bijlage 7.10).

In deze fase is begeleiding van en voorlichting aan ouders erg belangrijk. De informatie, die de ouders krijgen, voordat ze bij de kinderarts terecht komen, is over het algemeen door de tijdsdruk summier en niet voldoende om de grote ongerustheid, die ontstaat door het afwijkend zijn van de screeningsuitslag, weg te nemen. Naast goede en duidelijke mondelinge informatie van de kinderarts stellen de ouders schriftelijke informatie erg op prijs. Daarom is een brochure met veel voorkomende vragen opgenomen in Bijlage 7.13. Tevens wordt in deze bijlage het adres van de Nederlandse CHT-patiëntenvereniging "SCHILD" vermeld.

3.2 Anamnese en lichamelijk onderzoek

Naast de algemene pediatrische anamnese, familie-anamnese en de anamnese specifiek gericht op tekenen van CHT dient ook gevraagd te worden naar graviditeit en partusomstandigheden (zie Tabel 3a).

Tabel 3a: Anamnese en lichamelijk onderzoek naar CHT in de neonatale periode

Anamnese	
Familie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ schildklieraandoeningen in de familie ▶ consanguïniteit
Graviditeit	<ul style="list-style-type: none"> ▶ maternale ziekten of stoornissen van de schildklier ▶ gebruik van jodiumhoudende genees- en röntgencontrastmiddelen ▶ gebruik van jodiumhoudende desinfectantia ▶ gebruik van thyreostatica ▶ mate van kindsbewegingen ▶ zwangerschapsduur
Partus	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ligging/presentatie ▶ wijze van geboorte (kunstverlossing) ▶ geboortegewicht
Eerste weken	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ademhalingsproblemen ▶ voedingsproblemen (slecht drinken, spugen, obstipatie) ▶ verlengde/versterkte geelzucht ▶ sufheid, sloomheid, nauwelijks huilen ▶ neiging tot ondertemperatuur, koele huid
Lichamelijk onderzoek	
<p>Aandachtspunten: lichaamsgewicht; -lengte; hoofdomtrek; temperatuur; polsfrequentie; ademhaling; icterus; (perifere) cyanose; toestand huid (koel, droog); aanwezigheid van oedeem, m.n. rond de ogen; versterkte venentekening; hypoactiviteit; hypotonie; huilen zonder geluid; lage stem; grootte van de fontanellen; wijde van de pijlnaad; brede en ingezonken neuswortel; grootte van de tong; zwelling in de hals (struma); bolle buik; navelbreuk</p>	

3.2.1 Familie

Omdat schildklierdysgenesieën sporadische afwijkingen zijn en schildklierdys-hormonogenesen vrijwel allemaal autosomaal recessief overerven, is een diepgravende familieanamnese bij CHT niet nodig. Relevant zijn de vragen naar consanguïniteit bij de ouders, naar het voorkomen van autoimmuunziekten van de schildklier in de familie en

naar het voorkomen van CHT bij sibs. TBG-deficiëntie, een regelmatig voorkomende oorzaak van fout-positieve screeningsuitslagen (laag T_4 bij normale T_4 /TBG-ratio en normaal TSH) kan X-gebonden recessief overerven. Het kan ook sporadisch voorkomen.

3.2.2 Graviditeit en partus

De zwangerschapsanamnese is vooral van belang voor het opsporen van eventuele transplacentair werkzame remmers van de foetale schildklier, zoals maternale schildklier-inhiberende antistoffen, thyreostatica en jodiumhoudende verbindingen (desinfectantia, röntgencontrastmiddelen, etc.). Soms voelt de moeder verminderde kindsbewegingen. De zwangerschapsduur bij ernstige vormen van CHT is vaak verlengd, hetgeen regelmatig leidt tot medicamenteuze inleiding van de partus. Bij CHT lijkt de bevalling wat vaker gecompliceerd te verlopen. Kinderen met CHT door hypofysaire/hypothalamische stoornissen blijken zich opvallend vaak in stuitligging te presenteren en zijn vaak klein voor de zwangerschapsduur.

3.2.3 Eerste levensweken

Vooraf de vroege symptomen zijn relevant, omdat het waarnemen daarvan kan bijdragen aan het zo snel mogelijk opsporen van de meest bedreigende vormen van CHT. Het enige echt specifieke symptoom, strumavorming, is zeldzaam in de neonatale periode, zelfs bij kinderen met een dyshormonogenese. Hyperbilirubinemie komt vaak voor, maar is meestal niet zo ernstig, dat fototherapie of wisseltransfusie nodig is.

De klinische symptomatologie bij CHT door hypofysaire/hypothalamische stoornissen (=CTDS) wordt meestal niet in de eerste plaats bepaald door het gebrek aan schildklierhormoon, maar veeleer door de eventueel tegelijkertijd voorkomende begeleidende hormoondeficiënties. Zie hiervoor verder Hoofdstuk 5.

3.3 Interpretatie screeningsuitslagen

Het is van belang, om, op grond van screeningsuitslagen, anamnese en lichamelijk onderzoek, een eerste inschatting te maken: waarschijnlijk CHT, mogelijk CHT of waarschijnlijk geen CHT (zie ook Yellow Pages, voor in het boek). Daarbij zijn, naast de uitslag van de hielprik- T_4 , de uitslagen van het TSH en de T_4 /TBG-ratio essentieel. Soms staan deze laatste nog niet op de brief van de provinciale entadministratie vermeld. De uitslagen kunnen worden opgevraagd bij de entadministratie of het screeningslaboratorium (zie Bijlage 7.7 en 7.9).

3.3.1 TSH-screeningsuitslag afwijkend of dubieus (Yellow Page Initiële Diagnostiek I)

Bij een afwijkende TSH-uitslag (≥ 50 mE/L) en een afwijkende T_4 ($\leq -3,0$ SD), is de diagnose “waarschijnlijk CHT” zo sterk, dat het bloedonderzoek, naast het stellen van de diagnose, vooral dient om het beloop van de hormoonspiegels in de tijd te kunnen volgen en in het bijzonder om te zien of er sprake is van een permanente dan wel een passagère CHT. **Na afname van bloed voor het uitgebreide onderzoek (Bepalingen B)** (zie paragraaf 3.5 en Tabel 3b) wordt **direct gestart met de behandeling** (Hoofdstuk 4). Aansluitend worden de verdere onderzoeken van Bepalingen B gedaan.

Indien het $T_4 \geq -2,9$ SD is bij een afwijkende T_4 /TBG-ratio ($\leq 8,5$) én afwijkende TSH-uitslag (≥ 50 mE/L), is de diagnose “waarschijnlijk CHT” en worden **Bepalingen B** afgenomen. Is bij dergelijke T_4 en T_4 /TBG-ratio de TSH dubieus (20 - 49 mE/L), dan wordt verifiërend bloedonderzoek (**Bepalingen A**) gedaan. In beide gevallen kan de uitslag 24 uur worden afgewacht. In het algemeen zal het hier gaan om milde, gecompenseerde vormen CHT, veroorzaakt door een (grote) dystopische schildklier of door een partiële dyshormonogenese, of om een passagère vorm van CHT.

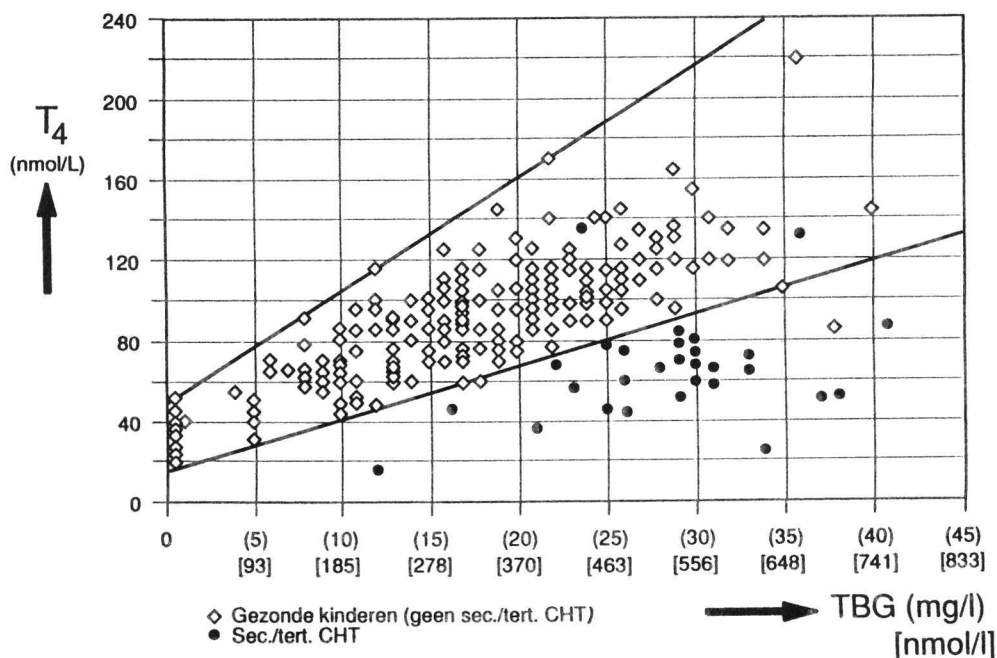
3.3.2 TSH-screeningsuitslag niet afwijkend.

Is de TSH niet afwijkend (≤ 19 mE/L), maar het T_4 wel sterk verlaagd ($\leq -3,0$ SD), dan is de meest waarschijnlijke diagnose TBG-deficiëntie. Bij een dergelijke lage T_4 wordt direct verwezen, voordat TSH en TBG bekend zijn. Men moet echter altijd rekening houden met de diagnose CTDS (Fig. 3a), gezien de ernst en de complicaties van dit ziektebeeld (zie Hoofdstuk 5). Het algemeen verifiërend bloedonderzoek (**Bepalingen A**) wordt afgenomen en cito bepaald. Indien het TBG normaal is (>400 nmol/L) en de T_4 /TBG-ratio abnormaal ($\leq 8,5$), wordt de diagnose CTDS waarschijnlijker (zie Hoofdstuk 5).

3.3.3 TSH-screeningsuitslag niet bekend.

Indien de TSH niet bekend is, het T_4 sterk verlaagd is ($\leq -3,0$ SD) en er **duidelijke positieve klinische parameters** zijn, zoals, naast een verdachte anamnese, een afwezige schildklier bij echografie van de hals en een sterk vertraagde botrijping, c.q. het afwezig zijn van botkernen op de röntgenfoto van de knie (zie Bijlage 7.5), dan is de diagnose ook “waarschijnlijk CHT”. **Na afname van bloed voor Bepalingen B** wordt **direct behandeld**.

Komen er, bij sterk verlaagde T_4 ($\leq -3,0$ SD) en niet bekende TSH uit anamnese en lichamenlijk onderzoek geen aanwijzingen voor CHT naar voren, dan wordt in ieder geval bloed afgenomen voor verifiërend bloedonderzoek (**Bepalingen A**) (zie paragraaf 3.4 en Tabel 3b). Daarnaast kan, zo mogelijk nog dezelfde dag, een indruk van de ernst van de situatie worden verkregen d.m.v. een halsecho en een skeletleeftijd.



Figuur 3a Relatie in serum tussen T_4 en TBG

Bij een dubieus verlaagd T_4 (-2,9 t/m -1,6 SD), in combinatie met een afwijkende T_4 /TBG-ratio ($\leq 8,5$) en een niet bekende TSH kan de uitslag van het verifiërend bloedonderzoek (Bepalingen A) worden afgewacht, die binnen 24 uur bekend moet zijn.

3.4 Verifiërend bloedonderzoek (Bepalingen A) (Tabel 3b en 3c)

Dit dient om de diagnose CHT te bevestigen, om het verloop van de hormoonspiegels te volgen en om een idee te krijgen over de etiologie. Het moet minimaal omvatten: T_4 of FT_4 , TSH, TBG en TG. Het (F) T_4 en TSH moeten *cito* worden bepaald. In de meeste laboratoria wordt niet het T_4 maar het FT_4 bepaald. Voor de gevolgen hiervan voor interpretatie en beleid, zie paragraaf 3.4.1.

Alle parameters zijn leeftijdsafhankelijk. Hiermee moet bij de interpretatie rekening worden gehouden. Ook moet rekening worden gehouden met de (volwassenen) referentiewaarden van de lokaal gebruikte methode van bepaling. Deze kunnen per laboratorium aanzienlijke verschillen te zien geven.

Een T_3 - bepaling geeft over het algemeen weinig extra informatie in dit stadium. Een T_3 - harsuptake (T_3 RU) is tegenwoordig niet zinvol meer, nu bijna overal FT_4 en TBG bepaald kunnen worden.

3.4.1 FT₄

De niet aan eiwit gebonden fractie van T₄ (FT₄) wordt beschouwd als beste maat voor het T₄, dat voor de weefsels beschikbaar is (“free hormone hypothesis”). Echter, het exact meten van de FT₄-spiegel is moeilijk. Alle commerciële FT₄-kits worden in meer of mindere mate beïnvloed door o.a. TBG en de gevonden waarden zijn (veel) lager dan die gemeten met de enige methode die nauwelijks door deze eiwitten wordt beïnvloed, namelijk de **dialyse-methode**. Het verschil varieert van 20-100%. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de interpretatie van de uitslag. Voor de in Bijlage 7.1 gegeven waarden is de dialyse-methode gebruikt.

Per leeftijdsgroep is er een brede spreiding. Direct na de geboorte neemt het FT₄ zeer snel toe, meer dan een verdubbeling in de eerste dagen. Daarna daalt het in een aantal maanden tot volwassen waarden.

Indien bij het eerste bloedonderzoek een te lage FT₄-waarde gevonden wordt, terwijl het TSH normaal is (≤ 9 mE/L), kan dit wijzen op een CTDS, maar men kan ook met bovengenoemde bepalingfout te maken hebben. In een dergelijk geval kan, naast overleg met een kinderendocrinologisch centrum, cito bloed worden opgestuurd om het FT₄ per dialyse te laten bepalen in een gespecialiseerd laboratorium. Op dit ogenblik kan dat, **na telefonisch overleg**, in een viertal laboratoria. Voor adressen zie Bijlage 7.8.

De referentiewaarden voor FT₄ zijn vermeld in Bijlage 7.1.

3.4.2 TSH

TSH is de meest gevoelige maat om te beoordelen of de schildklierstatus normaal of abnormaal is. Ook TSH is leeftijdsafhankelijk. Direct na de geboorte loopt het sterk op en daalt in de meeste gevallen binnen enkele dagen, maar kan ook nog enige weken iets verhoogd zijn t.o.v. de volwassen waarden, zonder dat dit op permanente of passagère CHT hoeft te wijzen. Bij TSH-waarden < 15 mE/L is primaire CHT vrijwel uitgesloten, CTDS uiteraard niet. Wel is het goed, de bepaling na enige weken te herhalen om te zien of er een normalisatie van de TSH-spiegel is opgetreden.

De referentiewaarden voor TSH zijn vermeld in Bijlage 7.1.

3.4.3 Plasma-TG

Thyreoglobuline (TG) wordt gesynthetiseerd in de schildklier en is het eiwit waarin schildklierhormoon gevormd wordt. De schildklierfollikel is niet helemaal “gesloten”; er is enige lekkage van TG naar de bloedbaan. De hoeveelheid TG, die naar de bloedbaan lekt, is afhankelijk van de mate, waarin de schildklier door TSH gestimuleerd wordt en van de hoeveelheid aanwezig schildklierweefsel. Hierdoor is het een zeer waardevolle parameter om na te gaan of er (gestimuleerd) schildklierweefsel aanwezig is. Uitzonderingen hierop zijn de TG-synthese-defecten. Bij deze defecten wordt, ondanks de stimulatie door het verhoogde TSH, nauwelijks of geen TG aangemaakt. Van dit feit wordt gebruik gemaakt in de diagnostiek. Normaal zijn de TG-concentraties in het plas-

ma laag. Bij jonge prematuren kan het TG tijdelijk verhoogd zijn.
De referentiewaarden voor TG zijn vermeld in Bijlage 7.1.

3.5 Uitgebreid onderzoek (Bepalingen B) (Tabel 3b en 3c)

Het bloed voor deze reeks diagnostische bepalingen moet afgenomen worden voor de start van de therapie. Later kan niet, omdat de uitslagen sterk beïnvloed worden door de therapie. De urineverzameling kan plaatsvinden in de eerste 24 uur na het starten van de behandeling.

Het pakket “Bepalingen B” bevat, naast de reeds besproken bepalingen in plasma van (F)T₄, TBG, TSH en TG de bepaling van totaal jodium en LOMWIOM in 24-uurs urine alsmede een halsecho.

In de meeste gevallen zullen deze onderzoeken voldoende zijn om tot een diagnose te komen. Onderzoeken als een TRH-test en radio-jodide uptake-studies moeten alleen op indicatie gebeuren (zie paragraaf 3.6).

3.5.1 Totaal jodium en LOMWIOM in 24-uurs urine

Totaal jodium in de urine van een pasgeborene is een maat voor zijn jodiumhuishouding. De prenatale situatie kan worden geëvalueerd aan de hand van de jodiumuitscheiding van de moeder. Bij intoxicatie met jodiumhoudende verbindingen is de jodiumuitscheiding zeer hoog. In het geval, dat de moeder deze stoffen heeft ingenomen of toegediend heeft gekregen, blijft de uitscheiding bij het kind gedurende enkele dagen na de geboorte verhoogd. De hoge jodiumconcentratie kan hypothyreoïdie veroorzaken. Een te lage jodiumintake komt in Nederland praktisch niet voor. Men dient er eventueel op bedacht te zijn bij kinderen van ouders met bijzondere eetgewoonten. Ook kan een relatief jodiumgebrek een reeds bestaande hypothyreoïdie versterken. Indien 24-uurs verzameling van de urine niet lukt, kan doorgaans ook volstaan worden met een portie urine, waarbij de hoeveelheid jodium gerelateerd wordt aan de uitgescheiden hoeveelheid kreatinine. Deze laatste methode heeft als nadeel dat ze minder betrouwbaar is.

De referentiewaarden voor Totaal jodium zijn vermeld in Bijlage 7.1.

LOMWIOM (low molecular weight iodinated material) bestaat uit geïodeerde peptide-fragmenten, die in de circulatie zijn gekomen, waarschijnlijk als gevolg van een afwijkende jodering of afwijkingen in het te joderen substraat in de schildklier. Een verhoogde LOMWIOM-uitscheiding in de urine is vooral een indicatie voor een TG-synthesedefect, soms voor een partieel jodide-organificatiedefect.

De referentiewaarden voor LOMWIOM zijn vermeld in bijlage 7.1

3.5.2 Echografie van de schildklier

Een goed uitgevoerde halsecho (zie Bijlage 7.3) kan uitsluitel geven over het al dan niet aanwezig zijn van een schildklier op de normale plaats. Kleine rudimenten op die plaats of elders in het beloop van de ductus thyreoglossus kunnen niet met zekerheid met een echo worden opgespoord.

De beste frequenties zijn 5 en 7.5 MHz; de transducer moet bij voorkeur een rechthoekige afbeelding geven.

Tabel 3b Overzicht diagnostische onderzoeken bij CHT

ONDERZOEK	TIJDSTIP	MATERIAAL	INDICATIE	WAAR?
Bepalingen A: Cito (F)T ₄ , TSH, TBG	Direct bij verwijzing	Serum/plasma 1 ml	Beoordelen schildklierfunctie	Ter plaatse
TG	Voor of binnen 24 uur na start therapie	Serum/plasma 1 ml	Aantonen schildklierweefsel	Academisch centrum
Bepalingen B: = Bep. A + Totaal jodium LOMWIOM	Binnen 24 uur na start therapie	24-uurs urine	I-intoxicatie Dyshormo- nogenese	AMC*
Halsecho	Kan onder therapie worden gedaan	-	Plaats schildklier	Ter plaatse
Onderzoeken op indicatie: TRH-test	Voor start therapie	Bijlage 7.2	CTDS	In overleg kinderendo
¹²³ I - onderzoek	Zolang TSH verhoogd is	Bijlage 7.4	Dyshormo- nogenese	In overleg kinderendo
X-foto knie	Voor start therapie	Voor-achterw. kniefoto	Skeletleeftijd	Ter plaatse
Antilichamen	Kan onder therapie worden afgenomen	Serum/plasma 1ml (moeder en kind)	Aantonen TPO- en TSH- receptor- antilichamen	Academisch centrum
DNA- diagnostiek	Kan onder therapie worden afgenomen	EDTA-bloed 5 ml	Erfelijke enzymstoornissen	AMC*

* Adres: zie Bijlage 7.8.

3.6 Diagnostische onderzoeken op indicatie (Tabel 3b en 3c)

Met bovenstaande onderzoeken zal in de meeste gevallen kunnen worden volstaan om de etiologische diagnose te stellen. De onderstaande onderzoeken moeten daarom alleen op strikte indicatie worden uitgevoerd. Een beschrijving van de schildklierscan met $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (technetiumscan) ontbreekt, daar naar de mening van de LAC-CHT geen indicatie meer bestaat voor dit onderzoek. Het geeft geen extra informatie in de diagnostiek. De vraag of er schildklierweefsel aanwezig is, wordt beantwoord door meting van de TG-concentratie in het bloed. De plaats van de schildklier kan zonder stralenbelasting worden beoordeeld door het maken van een halsecho. Een $^{99m}\text{TcO}_4^-$ -scan geeft bovendien een grote en lang aanhoudende stralenbelasting voor de patiënt, niet alleen in de halsregio, maar door het hele lichaam. Als functietest bij verdenking op een dyshormonogenese is een $^{123}\text{I}^-$ -uptake veel waardevoller, omdat dit laatste onderzoek gecombineerd kan worden met een natriumperchloraat-test.

3.6.1 TRH-test

Een TRH-test wordt gedaan bij verdenking op CTDS, om de diagnose te bevestigen en om onderscheid te maken tussen hypofysaire en hypothalamische stoornissen. Soms is na de test nog geen eenduidige conclusie te trekken en is verder onderzoek naar het functioneren van de hypofyse noodzakelijk (zie verder Hoofdstuk 5). Voor de technische uitvoering van de test: zie Bijlage 7.2.

3.6.2 Schildklieronderzoek met $^{123}\text{I}^-$

Dit is een functietest, waarbij intraveneus radioactief jodide wordt toegediend, dat door de schildkliercellen wordt opgenomen. De belangrijkste indicatie voor een $^{123}\text{I}^-$ -onderzoek is de verdenking op een dyshormonogenese. Het onderzoek kan gecombineerd worden met een perchloraat-test om een jodide-organificatiedefect op te sporen.

Van groot belang is, dat er een goede voorbereiding plaatsvindt, dat het onderzoek technisch optimaal wordt uitgevoerd en dat de duur ervan beperkt gehouden wordt (zie Bijlage 7.4). Ook het kiezen van de juiste dosering van het radioactieve isotoop is belangrijk. Bij een te hoge dosering krijgt men snel een goede afbeelding, maar is de stralenbelasting onnodig hoog. Bij een te lage dosering kan het of lang duren, voordat men een goed beeld krijgt, of men krijgt nauwelijks een afbeelding te zien, waardoor de interpretatie van de test onmogelijk wordt.

3.6.3 Skeletleeftijd

Dit onderzoek is alleen zinvol, indien bij een eerste verwijzing het kind een zeer laag T_4 heeft met een (nog) onbekend TSH en men snel een indruk wil krijgen over de ernst van het probleem. Voor de verdere beschrijving van het onderzoek zie Bijlage 7.5.

3.6.4 Schildklier-auto-antistoffen

TPO- en TSH-receptor-antistoffen, die de schildklierfunctie en -groei kunnen blokkeren, maar ook stimuleren, kunnen aanwezig zijn in het bloed van zwangeren met een autoimmuun-schildklierziekte. Zij kunnen transplacentair worden overgedragen en de oorzaak zijn van een neonatale (passagère) hypo- of hyperthyreoïdie. Vooral wanneer de moeder nu of in het verleden een schildklierprobleem heeft (gehad), is het van belang deze antistoffen te bepalen bij moeder en kind (zie Hoofdstuk 6).

3.6.5 DNA-onderzoek

Bij een steeds groter wordend aantal erfelijke vormen van CHT, veroorzaakt door een inborn error in de schildklier, kan met DNA-onderzoek het defect worden aangetoond. Men gebruikt hiervoor DNA, geïsoleerd uit leukocyten. Bij de volgende defecten is DNA-onderzoek mogelijk: totale en partiële organificatie-defecten (peroxydase-defecten), TSH-receptor-defecten, defecten in het TSH-molecuul, defecten in het G-proteïne-systeem en defecten in het jodide-uptake-systeem. Deze DNA-diagnostiek wordt gedaan door Prof. de Vijlder in het laboratorium Kinderendocrinologie (AMC). Voor adres zie Bijlage 7.8.

3.7 Diagnostiek op 3-jarige leeftijd

Indien de etiologische diagnostiek in de neonatale fase niet kan worden afgerond, of indien er twijfels zijn gerezen over de juistheid van de diagnose, kan vanaf de leeftijd van drie jaar de therapie tijdelijk gestaakt worden, om een aantal onderzoeken alsnog te verrichten, of om een bepaald onderzoek nog eens te herhalen.

In het algemeen wordt de leeftijd van drie jaar beschouwd als een “veilige” leeftijd om dit te doen. De ontwikkeling van het CZS is dan goeddeels voltooid en een tijdelijke onderbreking van de therapie heeft geen schadelijke gevolgen meer.

Men gaat van tevoren na, welke onderzoeken nog nodig zijn. Bloedonderzoek zal altijd opnieuw gedaan moeten worden; daarnaast kan urineonderzoek en beeldvormend onderzoek nodig zijn. Het beleid kan het beste worden vastgesteld in overleg met de regionale kinderarts-endocrinoloog.

Men staakt de therapie in principe voor drie weken, waarbij men vooraf en na het staken bloed afneemt om te zien, of de FT₄-spiegel daalt en de TSH-concentratie stijgt. Alleen als dit het geval is, start men met de onderzoeken. Indien er na drie weken geen of nauwelijks verandering in de uitgangswaarden te zien is, was er in de neonatale fase waarschijnlijk sprake van of een partiële enzymstoornis of een passagère CHT. In beide gevallen zal de therapie niet direct worden hervat. Na een aantal maanden worden nogmaals de schildklierfuncties herhaald om een milde dysshormonogenese uit te sluiten.

Tabel 3c Etiologische diagnostiek bij CHT

	TSH plasma	(F)T ₄ plasma	TG plasma	Totaal jodium 24-uurs urine
Permanente CTDS (=secundaire/tertiaire CHT)				
TSH-deficiëntie	≤19	laag	laag	normaal
Permanente primaire CHT				
Schildklieragenesie	hoog	laag	afwezig	normaal
Cryptopisch schildklierrudiment	hoog	laag	laag	normaal
Dystopische schildklier	hoog	variabel	hoog	normaal
TSH-hyporesponsiviteit	hoog	variabel	laag	normaal
Stimulerend G-eiwit-deficiëntie	variabel	variabel	laag	normaal
Totaal jodide-transport-defect	hoog	laag	hoog	normaal
Totaal jodide-organificatie-defect	hoog	laag	hoog	normaal
Partieël jodide-organificatie-defect	variabel	variabel	hoog	normaal
TG-synthese-defect	hoog	variabel	laag/afw.	normaal
Jodotyrosine-dejodase-defect	hoog	variabel	hoog	normaal
Passagère primaire CHT				
Jodium-intoxicatie	variabel	variabel	hoog	var/hoog
Schildklier antilichamen	hoog	laag	?	normaal
Passagère idiopathische CHT	variabel	variabel	variabel	normaal

* afwezig = geen schildklier zichtbaar op normale plaats; struma/nl = schildklier vergroot of normaal; hypopl./nl = schildklier hypoplastisch of normaal.

** spor. = sporadisch; a. rec. = autosomaal recessief; a. dom. = autosomaal dominant; a. r/d = autosomaal recessief of dominant.

*** MIT = moniodotyrosine; DIT = diiodotyrosine

Tabel 3c Vervolg

LOMWIOM 24-uurs urine	Echo schildklier *	¹²³ I- uptake schildklier	¹²³ I- uitwas na NaClO ₄	Wijze overerving**
afwezig	hypopl/nl	laag	afwezig	spor./a.rec./dom.
afwezig	afwezig	afwezig	afwezig	spor.
afwezig	afwezig	afwezig	afwezig	spor.
laag/afw	afwezig	laag	laag/afw	spor.
?	hypopl/nl	laag	afwezig	a.rec.
afwezig	normaal	laag	afwezig	a.dom
afwezig	struma/nl	afwezig	afwezig	a.rec.
afwezig	struma/nl	hoog	totaal	a.rec.
laag/afw.	struma/nl	hoog	partiëel	a.rec.
hoog	struma/nl	hoog	afwezig	a.rec./dom.
MIT/DIT***	struma/nl	hoog	afwezig	a.rec.
variabel	struma/nl	variabel	variabel	spor.
afwezig	hypopl/nl	?	?	?
afwezig	normaal	?	?	?

Hoofdstuk 4

BEHANDELING VAN CONGENITALE HYPOTHYREOIDIE

4.1 Richtlijnen

Bij de behandeling van patiënten met CHT gelden de volgende richtlijnen:

- ▶ Zo vroeg mogelijk starten;
- ▶ Zo snel mogelijk euthyreoïdie verkrijgen met normalisatie van FT₄ en TSH;
- ▶ FT₄ in de hoog-normale range houden met zo min mogelijk (grote) schommelingen;
- ▶ Strumavorming voorkomen, door adequate onderdrukking van TSH.

Deze richtlijnen zijn gebaseerd op literatuurgegevens waaronder recente Nederlandse onderzoeken. Kooistra (1994) toonde aan, dat vroeg (vóór de 4e levensweek) behandelde neonaten met CHT een betere kans hebben zich normaal te ontwikkelen dan patiënten, die later worden behandeld. Dit gold vooral voor kinderen met een lage T₄-spiegel voor de start van de therapie, dus met een ernstige vorm van CHT.

Daarnaast is gebleken, dat snelle normalisatie en goede stabilisatie daarna van vooral de T₄-spiegel de beste prognose geeft voor een normale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel (Bongers-Schokking, 1991).

4.2 Theoretische achtergronden bij de behandeling

De hoogste T₄-waarden bij de mens vallen samen met de periode van de maximale corticale groeispuurt in de eerste 3 maanden na de geboorte. In het laatste trimester van de zwangerschap loopt de T₄-concentratie in het foetale bloed al op; na de geboorte zien we een snelle stijging van 100 naar 200 nmol/L, waarna de concentratie in het eerste jaar geleidelijk afzakt naar 140 nmol/L. FT₄ volgt eenzelfde golfbeweging. De eerste fase van de behandeling, die valt binnen de maximale corticale groeispuurt, is zeer kritisch en daarbij kunnen zowel door over- als onderbehandeling irreversibele beschadigingen ontstaan. Daarnaast hebben neonaten een grote T₄-turn-over. Hebben volwassenen voldoende aan een substitutiedosis van 1,5-2 µg/kg/dag, neonaten hebben veel meer nodig: 7-8 µg/kg/dag. Om bij ernstig-hypothyreoïde pasgeborenen een spiegelstijging te bereiken is tijdelijk een nog hogere dosis nodig.

Het is dus zaak, de T₄-spiegel zo snel mogelijk in de euthyreoïde range te brengen, hetgeen voor deze kinderen wil zeggen: in de hoog-normale range. Een geleidelijk insluipschema is daarom niet goed. Ook opladen met T₃ is niet juist: de hersenen zetten zelf zeer snel T₄ naar T₃ om, naar eigen behoefte. Bovendien nemen de hersenen preferentieel T₄ op t.o.v. T₃.

De levo-thyroxine (*l*-T₄-) dosis aan het begin van de behandeling wordt berekend aan de hand van het lichaamsgewicht. Daarna moet individueel worden bijgesteld op grond van FT₄ en van TSH, als dat eenmaal gedaald is. Door de hoge *l*-T₄-aanvangsdosis daalt het TSH veel sneller dan voorheen het geval was bij een lage aanvangsdosis *l*-T₄. Dit wil zeggen, dat op cerebraal niveau sneller euthyreoïdie bereikt wordt hetgeen waarschijnlijk gunstiger is voor de ontwikkeling van het CZS. Indien het TSH aanvankelijk snel daalt, maar blijft hangen boven de norm, moet de dosis *l*-T₄ worden opgehoogd, ook al krijgt men hierdoor tijdelijk hoge FT₄-waarden. Om zo min mogelijk schommelingen in de T₄-concentratie te krijgen, moet met **stapjes van 1 µg/kg/dag** worden verhoogd of verlaagd worden. Voor de eerste behandelweken betekent dit in de praktijk: met 1/4 tablet à 25 µg (= 6,25 µg) per dosisaanpassing.

De aanvangsdosis is onafhankelijk van de ernst van de CHT. Ook bij milde vormen is het goed zo snel mogelijk euthyreoïdie te verkrijgen; bovendien wordt door de hoge dosering de stimulering van de eigen schildklier zo snel mogelijk geheel geremd, waardoor strumavorming zo veel mogelijk wordt voorkomen.

4.3 Wanneer starten?

De diagnose “waarschijnlijk CHT” is voldoende om **ZO SPOEDIG MOGELIJK** met de behandeling te beginnen, dus nog voor de laboratoriumuitslagen bekend zijn. Deze diagnose kan gebaseerd zijn op screeningsuitslagen (TSH ≥ 50 mE/L en T₄ ≤ -3,0 SD) zonder dat er klinische verschijnselen zijn, op sterke klinische verdenking naar aanleiding van anamnese en lichamelijk onderzoek, of op een combinatie hiervan. Voordat men start moet altijd bloed afgenomen worden voor uitgebreide diagnostiek (Bepalingen B zie Hoofdstuk 3).

Bij de diagnose “mogelijk CHT” kan laboratoriumbevestiging worden afgewacht, tenzij de uitslag langer dan 24 uur op zich laat wachten.

Het streven is, dat elk kind met CHT vanaf de 13e dag wordt behandeld en ten laatste op de 21e levensdag euthyreoïd is, gemeten aan de (F)T₄-spiegel (zie paragraaf 3.3).

4.4 Behandelprogramma (Zie Yellow Pages)

4.4.1 Indeling behandelprogramma

De behandeling valt uiteen in Start, Inductiefase en een Onderhoudsfase.

Bij de **Start** wordt een eenmalige gift *l*-T₄ gegeven van 50 µg, indien tenminste de patiënt niet prematuur (≤ 36 weken) of dysmatuur (≤ 2500 gram) is. Bij premature en dysmatuur kinderen wordt gestart met de Inductiefase. In de **Inductiefase** wordt gestart met *l*-T₄, niet in opklimmende doseringen, maar direct hoog gedoseerd, omdat snelle normalisatie gewenst is en omdat de neonat een grote T₄-behoefte heeft. Deze hoge doseringen brengen het gevaar van overshooting van FT₄-waarden met zich mee. Daarom moet vooral in de Inductiefase frequent FT₄ gemeten worden, **2x per week, cito**, met een

geijkte FT₄-bepalingsmethode (zie: FT₄-bepalingen, paragraaf 4.4.5). Tevens kan dan worden beoordeeld of het FT₄ goed oploopt. Als deze FT₄-bepalingen om laboratorium-technische redenen niet gerealiseerd kunnen worden in het eigen ziekenhuis, is overleg met een kinderendocrinologisch centrum noodzakelijk. De Inductiefase duurt, als alles goed verloopt, 1 à 3 weken.

De **Onderhoudsfase** gaat in, als FT₄-waarden de streefmarge voor het FT₄ (FT₄ > 25 pmol/L, bepaald met een dialyse-methode; zie: FT₄-bepalingen, paragraaf 4.4.5) bereikt hebben. Dan wordt in kleine stapjes (**maximaal** 6,25 µg/dag) teruggegaan op de onderhoudsdosering *l*-T₄, die in het algemeen lager ligt dan de dosis in de Inductiefase. In de Onderhoudsfase wordt eerst nog 1x per week FT₄ gemeten, om te zien of goede stabilisatie optreedt. Daarna kan het aantal bloedcontroles gereduceerd worden tot 1x per maand en na de leeftijd van 12 maanden naar 1 maal per kwartaal.

4.4.2 Preparaten en toediening

Er mogen alleen merkpreparaten worden voorgeschreven. In verband met de nauwkeurigheid van doseren hebben tabletten van 25 µg die in vieren deelbaar zijn (Thyrax[®] of Euthyrox[®]), de voorkeur boven tabletten van 50 µg of hoger. Eventueel kunnen door de apotheek capsules of poeders gemaakt worden in de juiste dosering, maar dan wel uitsluitend met gebruikmaking van merkpreparaten. Suspensies zijn inhomogeen en verliezen hun werkzaamheid. Zij moeten daarom worden afgeraden.

Tabletten kunnen worden fijngemaakt en met wat water op een lepeltje gegeven worden. De opgeloste *l*-T₄ mag **nooit per spuitje of fles** worden gegeven, daar er dan teveel medicijn aan de wand van het spuitje of in de speen blijft hangen.

De medicatie kan het beste op een vast tijdstip op de dag een half uur voor de voeding worden gegeven. Tussen medicijninname en bloedcontrole moet tenminste 6 uur zitten. Daar de bloedcontrole in het algemeen 's ochtends wordt gedaan, kan de *l*-T₄ het beste 's avonds worden gegeven. Vindt de controle 's middags plaats, dan kan de inname 's ochtends vroeg gebeuren.

l-T₄ wordt goed geresorbeerd, voornamelijk in het jejunum. Voedsel in de maag vertraagt de passage. Spuugt het kind binnen een half uur na de medicijngift, dan moet het *l*-T₄ na enige tijd opnieuw worden gegeven. (Chronische) diarree vermindert de resorptie.

4.4.3 Bloedcontroles

Bij elke controle wordt bloed afgenomen voor tenminste FT₄ en TSH. FT₄ dient als eerste parameter voor euthyreoïdie en moet, in ieder geval in de Inductiefase, cito worden bepaald om snelle dosisaanpassingen mogelijk te maken. Primair doel is FT₄ zo snel mogelijk te normaliseren en zo nauwgezet mogelijk in het hoog-normale gebied te handhaven. TSH dient als controle parameter en hoeft niet cito bepaald te worden. Het is in de Inductiefase vooral van belang de dalende trend ervan te controleren. De TSH-spiegel zal, vooral bij ernstige vormen van CHT, nog verhoogd zijn als euthyreoïdie volgens

de FT₄-waarden bereikt is. Is de TSH-spiegel eenmaal genormaliseerd dan is hij, in combinatie met FT₄, een goede parameter voor dosisaanpassing. Twee of drie weken na elke dosisaanpassing moet een bloedcontrole plaatsvinden.

Andere bepalingen (totaal T₄, T₃, TBG, rT₃) kunnen op indicatie worden aangevraagd. Aangezien de TBG-spiegel bij neonaten aanzienlijk kan variëren, is een T₄-bepaling slechts van beperkte waarde bij het begin van de behandeling.

4.4.4 Klinische parameters bij controle

Bij ieder polikliniekbezoek wordt gevraagd naar tekenen van hypo- en hyperthyreoïdie. Lengte, gewicht en schedelomtrek worden gemeten. Deze parameters zijn relevant voor de algemene ontwikkeling van het kind; ze kunnen indicatief zijn voor langer bestaande over- of onderbehandeling. Bij verdenking op over- of onderbehandeling op het ogenblik van onderzoek is het meten van de hartslag nuttig (Tabel 4a).

Tabel 4a Hartfrequentie per leeftijdsgroep (slagen/min.)

Leeftijd	Minimum	Gemiddeld	Maximum
1-3 weken	96	148	188
1-2 maanden	114	149	204
3-5 maanden	101	141	188
6-11 maanden	100	134	176
1-2 jaar	68	119	165

4.4.5 FT₄-bepalingen

Een probleem op zich vormt de grote variabiliteit van de FT₄-waarden verkregen door middel van de verschillende FT₄-bepalingmethoden (kits) die in Nederland worden gebruikt (zie paragraaf 3.4.1). De in dit hoofdstuk vermelde FT₄-waarden zijn bepaald met de dialyse-methode. De aangegeven range moet dus worden aangepast voor de methode die in het eigen laboratorium wordt gebruikt. Een van de mogelijkheden hier toe is het ijken van de eigen methode met de dialyse-bepaling. Hiervoor kan bloed worden opgestuurd naar een viertal laboratoria. Voor adressen: zie Bijlage 7.8. Aan de hand van deze uitslag kan een omrekeningsfactor worden bepaald, waarmee de eigen FT₄-uitslagen moeten worden gecorrigeerd om FT₄-waarden te krijgen, die vergelijkbaar zijn met die van de dialyse-methode. In de Inductiefase, normaal gesproken vallend in de 2e-

4e levensweek, geldt een range van 25-35 pmol/L. Na de 16e levensweek kan een range van 20-25 pmol/L worden aangehouden.

4.5 Invloed van medicamenten op schildklierhormoonspiegels

Een aantal medicamenten beïnvloedt de resorptie van T_4 of de binding van T_4 aan de bindingseiwitten. In het algemeen worden deze effecten pas gezien bij langer gebruik (meer dan twee weken). Bij het controleren van de bloedspiegels moet hiermee rekening worden gehouden. Tabel 4b bevat een lijstje met de voor de kinderarts belangrijkste medicamenten, die effect kunnen hebben op de schildklierhormoonstatus.

Tabel 4b Interacties van enige medicamenten met (F) T_4 en TSH.

Medicament	Plaats van actie	Effect
Salicylaten Furosemide	Remmen binding T_4 - TBG	Totaal T_4 ↓ , FT_4 en TSH normaal
IJzerpreparaten	Remmen resorptie	Totaal T_4 ↓ , FT_4 ↓
Anticonvulsiva: Fenytoïne Fenobarbital Carbamazepine	Versnellen T_4 -afbraak	Totaal T_4 ↓ , FT_4 ↓

Hoofdstuk 5

CONGENITALE TSH-DEFICIENTIE-SYNDROMEN (CTDS)

5.1 Inleiding

Bij de invoering van de nationale CHT-screening in 1981 werd gekozen voor een methode gebaseerd op bepaling van T₄ en TSH in hielprikbloed. Een van de belangrijkste argumenten voor deze screeningsvorm was, dat op deze manier niet alleen patiënten met primaire CHT konden worden opgespoord, maar ook die met secundaire en tertiaire CHT. Tegenwoordig wordt bij de laagste dagwaarden van T₄ uit hetzelfde monster ook TBG bepaald (zie Hoofdstuk 2). Hierdoor is niet alleen het aantal fout-positieve uitslagen met de helft afgenomen; de combinatie van een afwijkende T₄/TBG-ratio en een niet-verhoogd TSH bleek een betere methode om op CTDS te screenen dan het bepalen van alleen T₄. Bijna alle met de screening opgespoorde CTDS-patiënten tot nog toe, bij wie een T₄/TBG-ratio bepaald werd, bleken een afwijkende T₄/TBG-ratio te hebben (Fig 3a). Bij de meerderheid was de afwijkende screeningsuitslag de eerste aanwijzing voor een CTDS.

5.2 Definitie

Bij hypothyreoïdie van hypofysaire of hypothalamische oorsprong wordt gesproken van secundaire, respectievelijk tertiaire hypothyreoïdie. Met de term CTDS benoemt men deze beide vormen naar het gemeenschappelijke kenmerk: de congenitale TSH-deficiëntie. Men heeft voor deze term gekozen, omdat in de praktijk het onderscheid tussen beide vormen lastig te maken blijkt te zijn. Bovendien blijken een aantal tertiaire vormen te berusten op een laesie van de hypofysesteel. De localisatie van het defect is overigens niet van belang voor de in te stellen behandeling. De toevoeging "syndroom" duidt op het feit dat meestal sprake is van bijkomende hypofyse-hormoon-deficiënties.

5.3 Klinisch beeld

CTDS is een zeldzame ziekte (incidentie \pm 1:28.000), waarbij tijdige herkenning van groot belang is. De mortaliteit van dit ziektebeeld is hoog (\pm 15%) en vaak het gevolg van onvoldoende diagnostiek. De ernst wordt meestal niet bepaald door de TSH-deficiëntie, maar door de bijkomende hypofyse-hormoon-deficiënties. In een retrospectieve inventarisatie van CTDS-patiënten in academische ziekenhuizen over de periode 1981-1989 werd gevonden, dat ongeveer de helft van de kinderen met TSH-deficiëntie ook een tekort aan ACTH hadden, ongeveer de helft een gonadotropine (LH/FSH)-deficiëntie en driekwart een tekort aan groeihormoon (GH). Onbehandelde ACTH-deficiëntie kan al bij geringe stress, zoals een virale luchtweginfectie, leiden tot ernstige

hypoglycaemie, convulsies, coma en uiteindelijk de dood. Zeker als sprake is van een bijkomende GH-deficiëntie zijn de hypoglycaemieën moeilijk te bestrijden zonder suppletie van de deficiënte hormonen. Bovendien kunnen deze episoden van hypoglycaemie, ook de minder heftig verlopende hypoglycaemieën, schadelijk zijn voor het centraal zenuwstelsel.

Bij de meeste kinderen met CTDS is er sprake van milde hypothyreoïdie en zijn de van primaire hypothyreoïdie bekende lichamelijke symptomen (Hoofdstuk 3, Tabel 3a) niet of in veel minder mate aanwezig. Mede daarom is de anamnese van groot belang. Een aantal neonatale complicaties is zeer karakteristiek. In de bovenvermelde retrospectieve studie kwam bij de meerderheid van de patiënten een pathologische icterus neonatorum (77%) voor, bij een belangrijk deel van hen (28%) zelfs een neonatale hepatitis (cholestase, levercelverval). Bij ongeveer de helft van de kinderen was sprake van hypoglycaemie (53%) en langdurig braken (55%).

Bij een aantal CTDS-patiënten komt hypoplasie van de midline structuren voor: hypertelorisme, cheilognatopalatoschisis, bifide uvula en, in zeldzame gevallen, anusatresie. Deze laatste afwijkingen komen vooral voor, als CTDS onderdeel is van een syndroom, zoals het septo-optic-dysplasia-syndroom (de-Morsier-syndroom), Pallister-Hall-syndroom, holoprosencephalie en andere, nog zeldzamere, syndromen. Hier zullen de hypofyse-hormoon-deficiënties meestal niet de belangrijkste determinanten voor de latere psychomotorische ontwikkeling zijn.

Bij MRI-onderzoek van patiënten in een prospectieve studie in de jaren 1994-1996 (Van Tijn, AMC, Amsterdam, 1996) bleek bij ongeveer driekwart van de CTDS-patiënten sprake te zijn van al dan niet reversibele afwijkingen *in cerebro*. Het ging daarbij vaak om aanlegstoornissen (corpus callosum agenesie, heterotopie van grijze stof), soms om afwijkingen van minder duidelijke etiologie (hygroom, hydrocephalus externus). Bij ongeveer de helft van de kinderen werd een afwijkende morfologie van de hypofyse gevonden: bij hen ontbreekt de hypofysesteel en ligt de hypofyseachterkwab niet bij de voorkwab in de sella turcica, maar op de plaats waar gewoonlijk de hypofysesteel ontspringt: aan de basis van de derde ventrikel. In de radiologie spreekt men van *posterior pituitary ectopia*, pathofysiologisch beschouwd is het zinvoller te spreken van *pituitary stalk interruption syndrome (PSIS)*. Het is om verschillende redenen belangrijk om het anatomisch substraat van de aandoening te kennen:

- 1) in bovengenoemde studie bleek bij op één na alle patiënten met PSIS sprake te zijn van multipel hypofyse-hormoon-deficiënties. Deze extra informatie is vooral nuttig bij kinderen bij wie de functietests geen absolute zekerheid over de bestaande deficiënties geven;

- 2) hypopituitarisme kan door verhoogde hersendruk veroorzaakt worden en bij afname van de druk reversibel blijken te zijn;

- 3) de schade aan het CZS buiten de hypofyse/hypothalamus-regio is belangrijk voor de prognose van vooral de psychomotorische ontwikkeling.

5.4 Diagnostiek

Het is van het grootste belang dat bij ieder kind waarvoor de diagnose CTDS in aanmerking komt, onderzoek naar verschillende hypofyse-hormoon-deficiënties verricht wordt. Dit kan zijn op grond van (1) een laag T_4 in verhouding tot het TBG (zie fig. 3a op blz. 33) en $TSH \leq 19$ mE/l) of (2) $FT_4 < 12$ pmol/l en $TSH \leq 19$ mE/l of (3) evidente klinische symptomen (zie 5.3).

Daarbij is het belangrijk na te gaan, in hoeverre de gevonden lage waarde van FT_4 niet veroorzaakt wordt door de lokaal gebruikte bepalingsmethode (zie Hoofdstuk 3, paragraaf 3.4.1). **Hiervoor, en voor het uitvoeren van onderstaande onderzoeken, is het aan te bevelen contact op te nemen met de regionale kinderendocrinoloog (zie Bijlage 7.10).**

Naast de TRH-test, waarmee de diagnose CTDS geverifieerd wordt, moet een CRH-test uitgevoerd worden ter uitsluiting van een levensbedreigende ACTH-deficiëntie (ook een *partiële* deficiëntie kan dodelijk zijn!) en bloed afgenomen worden voor een aantal geïsoleerde hormoonbepalingen. In het schema hieronder is het ideale scenario weergegeven.

Het sluitstuk van de diagnostiek is MRI-onderzoek van de hersenen, in het bijzonder de hypofyse/hypothalamus-regio.

Schema:

Opname I:

Dag 1:

- ▶ Aantal cortisol- en glucose- bepalingen, met name vóór de voeding.
- ▶ Na, K, bilirubine
- ▶ TRH-test (zie Bijlage 7.2); FT_4 en TSH cito bepalen; spijserserum afnemen!

Indien TRH-test afwijkend uit spijserserum bepalen:

- ▶ Voor screening hypofyse-gonaden-as (indien het kind ouder is dan 4 weken): LH (luteïniserend hormoon), FSH (follikelstimulerend-hormoon) en, afhankelijk van het geslacht van kind, testosteron of 17β -oestradiol (te herhalen bij 2-3 maanden);
- ▶ Voor screening hypofyse-GH-as: IGF-1 (insulin like growth factor-1), IGF-BP-3 (IGF binding protein-3);
- ▶ Echo schedel

Dag 2:

- ▶ Indien cortisol-waarden verdacht ($< 0,20$ $\mu\text{mol/L}$) en/of TRH-test afwijkend is: screening hypofysebijnier-as: CRH-test (corticotropine-releasing hormoon) (zie Bijlage 7.2).

Opname II, geïndiceerd bij afwijkende resultaten van Opname I (leeftijd: 3 maanden):

Dag 1:

- ▶ ATT/GnRH-test (arginine-tolerantie/gonadotropine-releasing-hormoon-test), waarbij ook IGF-1 en IGF BP-3 bepaald wordt.

Dag 2:

- ▶ MRI-onderzoek van de hersenen. Dit MRI-onderzoek vereist een speciale techniek, omdat heel fijne structuren, zoals de hypofysesteel, moeten worden aangetoond. Overleg hierover met een kinderendocrinologisch centrum, waar ervaring met deze techniek bestaat, is daarom gewenst.

5.5 Behandeling

De behandeling van de hypothyreoïdie is identiek aan die van primaire CHT (zie Hoofdstuk 4). Echter, indien men al weet, dat ook een ACTH-deficiëntie bestaat, moet tenminste 24 uur hydrocortison gegeven worden, voordat met *l*-T₄ wordt gestart.

Hoofdstuk 6

SCHILDKLIERPROBLEMEN BIJ HET KIND T.G.V. SCHILDKLIERANTISTOFFEN BIJ DE MOEDER

6.1 Inleiding

Wanneer bij de moeder een autoimmuunziekte van de schildklier bestaat, zoals de ziekte van Graves of Hashimoto-thyreïditis, kunnen moederlijke antistoffen, die de werking van de schildklier kunnen stimuleren of inhiberen, via de placenta naar de foetus overgaan. Ook thyreostatica kunnen transplacentair de foetus bereiken, terwijl schildklierhormonen (T_4 en T_3) van de moeder gedurende het laatste trimester van de zwangerschap slechts in beperkte mate de placenta passeren. Door interactie van antistoffen en geneesmiddelen kan bij de foetus en pasgeborene, ongeacht het klinische beeld bij de moeder, een hypo-, eu- of hyperthyreoïdie optreden.

6.2 Soorten antistoffen

De ziekten van Graves en Hashimoto zijn het gevolg van een polyclonale immuunrespons, waarbij antistoffen kunnen ontstaan met verschillende, soms tegengestelde activiteit. Er zijn vier soorten autoimmuunantistoffen bekend: microsomale, colloïdale en twee TSH-receptor-antistoffen.

De microsomale antistoffen (TPO-antistoffen, gericht tegen het enzym thyreoperoxidase) en de anticolloïdale antistoffen (TG-antistoffen) zijn alle betrokken bij destructieve ontstekingsprocessen, die voorkomen in het Hashimoto-struma en in gelocaliseerde gebieden van het Graves-struma.

De andere immunoglobulinen zijn gericht tegen en hechten zich aan de TSH-receptor van de follikelcel, waardoor de binding van TSH bemoeilijkt wordt. Wanneer dit gebeurt door thyreoïdstimulerende immunoglobulinen wordt de follikelcel gestimuleerd tot hormoonproductie; door thyreoïdinhiberende immunoglobulinen wordt de productie geremd.

Alle antistoffen kunnen de placenta passeren. De concentratie TSH-receptor-bindende antistoffen wordt bepaald d.m.v. de TBII-test (TSH-binding-inhiberende immunoglobulinen), waarbij de binding van deze antilichamen aan de TSH-receptor gemeten wordt. Deze test geeft geen uitsluitsel over de aard van de antistoffen: inhiberend of stimulerend. Een maat voor de inhiberende antistoffen is de TSBI-test, voor de stimulerende antistoffen de TSI-test.

6.3 Graviditeit

Zwangere vrouwen met schildklierproblemen moeten gescreend worden op het bestaan van antistoffen. Daarnaast is regelmatige controle van de schildklierstatus gewenst, liefst vanaf een zo vroeg mogelijk tijdstip, omdat in de eerste tien weken van de

zwangerschap de foetus waarschijnlijk afhankelijk is van moederlijk T₄. Ook bij zwangere vrouwen zonder anamnestiche schildklierproblemen is het goed deze screening uit te voeren, indien men op klinische gronden een schildklierprobleem vermoedt, daar de frequentie van schildklierafwijkingen in de zwangerschap hoog is (8-10%). Dit geldt in het bijzonder voor vrouwen, die al een kind met CHT hebben. In deze groep zwangeren ligt de frequentie zelfs op 20%, waarbij in bijna de helft van de gevallen een hypothyreoïdie gevonden wordt. De graviditeit van zowel hypo- als hyperthyreoïde vrouwen wordt vaak gecompliceerd door een slechte placenta-aanleg met hypertensie en preëclampsie en door abortus, prematuritas en dysmaturitas. De behandeling van een moeder met hypothyreoïdie zal moeten bestaan uit het geven van l-T₄, met regelmatige controle van de spiegels. Bij een moeder met thyreotoxicose bestaat de behandeling uit monotherapie met thyreostatica in een zo laag mogelijke dosis.

Ook evaluatie van de foetale schildklierstatus is van belang. De bepaling van de foetale hartfrequentie (normaal 120 - 150 slagen per minuut) is een belangrijke klinische parameter. Daarnaast kan echografisch onderzoek een intra-uteriene groeistoornis of een struma aantonen, wijzend op hypo- of hyperthyreoïdie. Directe bepaling van de foetale hormoonspiegels d.m.v. percutane navelstrengpuncties is mogelijk, maar heeft ook een zeker risico. Bij tekenen van neonatale thyreotoxicose moet overlegd worden met een academisch centrum over het geven van thyreostatica, liefst PTU, of over het ophogen ervan.

6.4 Neonatale fase

Bij het overgrote deel van de kinderen van moeders met schildklierantistoffen doen zich in de neonatale fase geen complicaties voor. Een klein percentage echter (1 à 8%) heeft wel schildklierproblemen, die zeer ernstig kunnen zijn. Het klinisch beloop is moeilijk te voorspellen. Indien de moeder voorheen een radioactief danwel operatief behandelde ziekte van Graves of Hashimoto heeft doorgemaakt, kunnen schildklierantistoffen nog lang na behandeling in de circulatie aanwezig blijven. Zelfs bij een euthyreïde moeder kunnen zich bij het kind onverwacht schildklierproblemen voordoen. In het algemeen geldt, dat hoe hoger de antistofspiegel bij de moeder, des te meer neonatale problemen kunnen worden verwacht. Daarnaast kunnen langdurig verhoogde T₄-waarden bij de moeder TSH-suppressie geven bij de neonat, waardoor een passagère hypothyreoïdie kan ontstaan.

De problemen kunnen al direct bij de geboorte optreden, vooral als er intra-uterien al sprake was van een hypo- of hyperthyreoïdie. Vaak echter zijn de kinderen bij de geboorte euthyreïd, maar komen de verschijnselen pas na enkele dagen. Bij een moeder met hyperthyreoïdie kan de beschermende werking van de door de moeder gebruikte thyreostatica nog enkele dagen aanhouden. Pas als deze uit de circulatie zijn verdwenen, ontstaat een hyperthyreoïdie. Indien bij de moeder zowel inhiberende als stimulerende antistoffen aanwezig zijn, ontstaat post partum een troebel beeld. Afhankelijk van het verdwijnen van de moederlijke antistoffen (halfwaardetijd 1 - 4 weken), kunnen verschijnselen van hypo- of hyperthyreoïdie optreden. De ernst van de symptomen neemt af

met het verdwijnen van de antistoffen uit de circulatie.

Gezien het onvoorspelbare beloop na de geboorte wordt aangeraden het volgende beleid te voeren.

- ▶ In navelstrengbloed: T₄, FT₄ en TSH bepalen; spijserserum bewaren voor antistof-bepaling, indien afwijkende waarden gevonden worden.
- ▶ Direct post partum en op 2e, 4e en 8e-10e dag: lichamenlijk onderzoek, waarbij gelet wordt op tekenen van hyper- en hypothyreoïdie en op de aanwezigheid van een struma. Tevens bloedafname voor: T₄, FT₄ en TSH; zo mogelijk weer spijserserum afnemen.

6.5 Passagère perinatale hyperthyreoïdie

Het klinisch beeld van passagère neonatale hyperthyreoïdie is zeer divers. De mortaliteit is hoog (12-14%) met name door het optreden van hartritmestoornissen en decompensatio cordis. Hoewel sommige pasgeborenen slechts milde symptomen hebben, kan bij anderen een struma optreden, dat geboorteproblemen en trachea-obstructie kan veroorzaken. Verdere klinische verschijnselen zijn: onrust, niet aankomen in gewicht, icterus, ooglidretractie, voedingsproblemen en verschijnselen van hypermetabolisme met tachycardie, diarree en versnelde botrijping.

De diagnose wordt gesteld op grond van verhoogde FT₄-waarden (> 2 SD voor de leeftijd, zie Bijlage 7.1), sterk verlaagde TSH-waarden en de bovenstaande klinische verschijnselen.

De behandeling van neonatale hyperthyreoïdie is medicamenteus, gezien het passagère beloop ervan. Het resultaat van de thyreostatische behandeling met propylthiouracil (4 - 6 mg/kg/dag in 3 doses) of methimazol (0,4 - 0,6 mg/kg/dag) is echter pas na enige tijd merkbaar, doordat de afgifte van reeds gesynthetiseerd hormoon door deze medicamenten niet wordt geremd. Daarom moet in geval van neonatale thyreotoxicose, waarbij snelle behandeling noodzakelijk is, jodium worden toegevoegd (Lugol-oplossing: 5% jodium en 10% kaliumjodide, 126 mg J/ml, ± 8 mg J/gtt, dosering: 3 dd 1 - 2 gtt). Men dient echter enkele uren tevoren gestart te zijn met thyreostatica om de vorming van een jodium "pool" in de schildklier en daarmee een toegenomen aanbod van substraat voor hormoonsynthese te voorkomen. Met propranolol (1 - 2 mg/kg/dag oraal in 3 doses) en zo nodig stress-dosis corticosteroiden (prednison 2 mg/kg/dag) kunnen de perifere manifestaties van thyreotoxicose bestreden worden. Wanneer een kind al intra-uterien tekenen van hyperthyreoïdie vertoont, dient het kind reeds voor de geboorte te worden behandeld door het toedienen van thyreostatica aan de moeder.

6.6 Passagère perinatale hypothyreoïdie

Het beeld van neonatale hypothyreoïdie t.g.v. antistoffen bij de moeder wijkt niet af van dat bij de andere oorzaken van CHT. In verreweg het grootste aantal gevallen is het beeld passagère; in een enkel geval permanent. Geadviseerd wordt om in ieder geval de behandeling te starten en te continueren, tot uit de bloedcontroles blijkt, dat de

behoefte aan l -T₄-suppletie afneemt, omdat de schildklier zich herstelt. Dit kan enige maanden (tot zelfs 2 jaar) duren, mogelijk omdat inhiberende TSH-receptor-antistoffen interfereren met de rijping van de TSH-receptor op de schildklier.

6.7 Late gevolgen van moederlijke schildklierproblemen

De gevolgen van neonatale hyperthyreoïdie op de langere termijn zijn afhankelijk van de ernst van het beeld, van het al dan niet intra-uterien optreden ervan, van het tijdstip waarop de behandeling wordt ingesteld en van het succes van de behandeling. Na intra-uterine thyreotoxicose kan zich, ook bij direct na de geboorte ingestelde behandeling, in het eerste levensjaar een craniosynostose ontwikkelen. De psychomotore ontwikkeling is vaak suboptimaal. De problemen kunnen variëren van milde taal- en spraakstoornissen tot ernstige psychomotore retardatie.

Over de ontwikkelingsproblemen van kinderen met een passagère neonatale hypothyreoïdie door moederlijke schildklierantistoffen is weinig bekend. Analoot aan de problemen van “gewone” CHT-kinderen, kan men verwachten dat deze kinderen een verhoogd risico hebben om een ontwikkelingsachterstand op te lopen, indien niet tijdig en niet optimaal wordt behandeld.

Onlangs heeft een onderzoek in Eindhoven aangetoond, dat kinderen van moeders met TPO-antistoffen-titers, gemeten in de 12e zwangerschapsweek, een lagere ontwikkelingsscore hadden dan kinderen van moeders zonder deze antistoffen. De moeders met antistoffen bleken ook lagere T₄-waarden te hebben, die nog net binnen de range van de controlegroep lagen. Echter, de T₄-referentiewaarden zijn tijdens de zwangerschap waarschijnlijk hoger dan die ervoor en erna. Een aantal moeders ontwikkelde na de zwangerschap wel een hypothyreoïdie. Verder worden bij kinderen van moeders, die in de zwangerschap een niet of slecht behandelde hyper- en hypothyreoïdie hadden, frequenter dan bij kinderen van moeders met een ongecompliceerde zwangerschap, congenitale afwijkingen en een psychomotore retardatie gevonden.

Hoofdstuk 7

Bijlagen

- 7.1 Referentiewaarden
- 7.2 Richtlijnen voor TRH-test en CRH-test
- 7.3 Richtlijnen voor echografie van de schildklier
- 7.4 Richtlijnen voor schildklieronderzoek met 123-jodide
- 7.5 Bepaling van de skeletleeftijd bij pasgeborenen
- 7.6 Het “groene formulier” van TNO-PG
- 7.7 Screeningslaboratoria
- 7.8 Laboratoria voor speciaal schildklieronderzoek
- 7.9 Entadministraties
- 7.10 Kinderendocrinologische centra
- 7.11 Samenstelling Landelijke Begeleidingscommissie CHT
- 7.12 Samenstelling Landelijke Adviescommissie CHT
- 7.13 Informatiefolder voor ouders met een kind met CHT
- 7.14 Aanbevolen literatuur

7.1 Referentiewaarden

Tabel 7a Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor plasma FT₄ en TSH-concentraties (bewerkt naar Nelson et al. 1993, Bongers-Schokking et al. 1997).

Leeftijd	FT ₄ (pmol/L) -2SD - +2SD	TSH (mE/L) -2SD - +2SD
Navelstrengbloed	18 - 30	2,7 - 14,6
1-4 dagen		1,0 - 39,0
25 - 30 wk*	6 - 43	
31 - 36 wk*	17 - 60	
≥ 37 wk*	28 - 68	
2-3 weken	24 - 45	0,8 - 5,7
4-8 weken	17 - 32	0,8 - 5,3
9-20 weken	12 - 30	0,8 - 4,8
5-24 maanden	10 - 23	0,8 - 4,8
2-7 jaar	13 - 27	0,7 - 4,4
8-20 jaar	10 - 25	0,7 - 4,4
21-45 jaar	12 - 32	0,4 - 4,2

* zwangerschapsduur

Tabel 7b Leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor plasma-T₄-concentratie in nmol/L (bewerkt naar Bongers - Schokking en Schopman (1984) en literatuur*).

Leeftijd	Zwangerschapsduur (weken)		
	≥ 37,5 -2SD - +2SD	34,5-37 -2SD - +2SD	31-33 -2SD - +2SD
Navelstrengbloed	80 - 185	60 - 165	80 - 135
1 dag **	105 - 290	80 - 230	60 - 115
6-9 dagen	125 - 255	95 - 210	45 - 140
10-13 dagen	100 - 250	85 - 205	65 - 125
3-8 weken	90 - 200	80 - 175	70 - 135
3-12 maanden	90 - 171		
1-4 jaar	90 - 170		
5-10 jaar	80 - 162		

* Omrekenfactor T₄: nmol/L x 0,07769 = µg/100 ml

** 24-30 uur post-partum.

Tabel 7c Referentiewaarden voor andere diagnostische schildklierfunctieiests

Parameter	Leeftijd	Waarde
Thyreoglobuline (TG)	0-1 jaar >1 jaar	15 - 375 pmol/L (10 - 250 ng/ml) 10 - 60 pmol/L (5 - 35 ng/ml)
Thyroxine bindend globuline (TBG)		380 - 750 nmol/L (15 - 35 mg/L)
Totaal jodium in 24-uurs urine	neonaten volwassenen	120 - 600 nmol/24 uur of: 360 - 1800 nmol/nmol kreatinine 400 - 2000 nmol/24 uur
Low Molecular Weight Iodinated Material (LOMWIOM) in 24-uurs urine		<12 nmol I/24 uur (<1,5 µg I/24 uur)

7.2 Richtlijnen voor TRH-test en CRH-test

TRH-test

Benodigheden

1. TRH voor intraveneuze toediening, 10 µg/kg lichaamsgewicht (bijvoorbeeld TRH-Relefact®).
2. Heparine-oplossing: 3 ml Tromboliquine® (5000 E/ml) in 100 ml NaCl 0,9%.
3. Buisjes voor bloedafname.
4. Infuusnaaldjes, spuitjes, driewegkraan, spalkje en pleisters.

Uitvoering

De patiënt hoeft niet nuchter te zijn.

Er wordt een veneuze toegang gemaakt, aangesloten op een driewegkraan en een “heparine-slot”.

Bloedafnames volgens onderstaand schema. Voor TSH en PRL (= prolactine) is 1 ml bloed nodig, voor de rest van de schildklierfuncties ook 1 ml.

Vlak na de eerste bloedafname wordt TRH ingespoten.

Tabel 7d Bloedafnameschema bij de TRH-test

t(min)	TSH	PRL*	T ₄	FT ₄	T ₃	TBG
0	X	X	X	X	X	X
15	X	X				
30	X	X				
45	X	X				
60	X	X				
120	X	X				
180	X	X	X	X	X	X

* PRL= prolactine

Interpretatie

De test wordt als afwijkend beschouwd, dus indicatief voor CTDS, indien de TSH-piek <15 mE/L is (of < 5x de basale waarde), bij een FT₄-concentratie in het basale monster <12 pmol/L. Het is ook afwijkend, indien na 180 minuten de TSH-concentratie niet tot de basale waarde is teruggekeerd, waarbij de TSH-concentratie na 60 minuten lager moet zijn dan die na 30 minuten. Ook een overmatige oploop van TSH, PRL, FT₄ en T₃ wijst op een CTDS, en wel op een defect “boven” de hypofyse gelegen (hypofyse-steel of hypothalamus). Voor de oploop van FT₄ en T₃ zijn vooralsnog geen referentiewaarden te geven. Men kan als richtlijn een oploop < 40% als normaal beschouwen.

CRH-test

Benodigdheden

1. CRH voor intraveneuze toediening, 1 µg/kg lichaamsgewicht (bijvoorbeeld CRH-Ferring).
2. Heparine-oplossing: 3 ml Tromboliquine® (5000 E/ml) in 100 ml NaCl 0,9%.
3. Buisjes voor bloedafname.
4. Infuusnaaldjes, spuitjes, driewegkraan, spalkje en pleisters.

Uitvoering

De patiënt moet 6 uur nuchter zijn voor de test. Als dat een onverantwoord risico voor de patiënt is, kan men 1½ of in het uiterste geval 1x de maximale voedingspauze aanhouden. Vanzelfsprekend dient de patiënt tijdens de test bewaakt te worden tegen het optreden van hypoglycaemieën door zeer frequente bloedglucosecontroles (minimaal 1x per 30 minuten). **Bij een glucoseconcentratie < 2,0 mmol/L moet de test afgebroken worden na afname van een laatste monster voor simultane bepaling van glucose, ACTH, cortisol en groeihormoon.**

Tijdschema voor bloedafnames

Op de tijdstippen -20, 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 en 180 min: ACTH en cortisol.
Op de tijdstippen -20, 0, 30, 60, 90, 120 en 180 min: glucose. Dit moet **cito** bepaald worden. Zo nodig vaker meten!

Interpretatie

De ACTH-piek valt bij de meeste normale controles rond de 8e minuut na inspuiting van CRH, bij sommigen veel later, op t=30' of t=45'. De reden en de betekenis van dit verschil zijn niet bekend. Een ACTH-piek van ≥ 4x de basale waarde kan als normaal beschouwd worden.

De cortisol-piek valt in het algemeen ongeveer 15 minuten na de ACTH-piek. De referentiewaarden voor een normale oploop zijn: piekwaarde ≥ 0,5 mmol/L of ≥ 0,2 mmol/L boven de basale waarde.

Het is mogelijk dat de oploop van ACTH wel, maar die van cortisol niet voldoende is. Dan is waarschijnlijk sprake van een “boven” de hypofyse gelegen oorzaak (hypofyسةsteel of hypothalamus).

Als op grond van de uitslagen van de CRH-test geen zekerheid bestaat over de vraag of cortisol-suppletie noodzakelijk is (nodeloze behandeling zal immers iatrogene bijnierschorsinsufficiëntie tot gevolg hebben) kan aanvullende diagnostiek overwogen worden, zoals een ACTH-test en bepaling van de cortisol-uitscheiding in 24-uurs urine.

7.3 Richtlijnen voor echografie van de schildklier

Echografie, als hulpmiddel om de schildklier te visualiseren, is een snelle, veilige en kindvriendelijke procedure. Echter, de resultaten zijn slechts dan betrouwbaar, als de echoscopist ook daadwerkelijk ervaring heeft met het onderzoek. Bij CHT is immers vaak geen of zeer weinig schildklierweefsel op de normale plaats aanwezig. Juist dit niet-aantonen van schildklierweefsel vereist een ruime ervaring met het normale beeld.

Men moet bij voorkeur een transducer van 7.5 MHz gebruiken, die een rechthoekig beeld kan produceren. Men kan het beste zowel transversale als longitudinale opnames maken om de schildklierlobben in drie dimensies te kunnen meten. Soms is het echter, vanwege de omvang van de transducer t.o.v. de korte hals van de neonat, niet goed mogelijk om in longitudinale richting te meten.

In tegenstelling tot veel andere schildklieronderzoeken is echografie ook mogelijk tijdens substitutietherapie.

7.4 Richtlijnen voor schildklieronderzoek met $^{123}\text{I}^-$

Dit onderzoek wordt gedaan als hulpmiddel bij de etiologische classificatie van CHT. Het gaat er daarbij niet om de aanwezigheid en plaats van de schildklier vast te leggen, maar om de functie ervan te evalueren in geval van verdenking op een enzymstoornis. Na inspuiten van het isotoop worden eerst een paar basale opnames gemaakt. Daaruit blijkt, of $^{123}\text{I}^-$ door de schildklier wordt opgenomen. De snelheid, waarmee dit gebeurt, is een maat voor de activiteit van de schildklier. Met natriumperchloraat diffundeert het niet-georganificeerde deel van $^{123}\text{I}^-$ uit de schildklier, ongeveer met dezelfde snelheid als waarmee het opgenomen is, hetgeen gemeten kan worden als een daling van de radioactiviteit. Op deze wijze wordt een organificatiedefect aangetoond en gekwantificeerd. Is er wel een sterk verhoogde opname, maar geen uitwas, dan wijst dit op een ander defect in de hormonogenese.

Het onderzoek kan alleen gedaan worden, als het TSH nog duidelijk verhoogd is.

Benodigheden

1. $^{123}\text{I}^-$ als natriumzout voor intraveneuze toediening: 25 μCi (=0,9MBq) voor kinderen jonger dan 1 jaar en 50 μCi (=1,8MBq) voor oudere kinderen. De precieze hoeveelheid activiteit wordt bepaald door meting van de spuit vóór en na toediening.
2. Gedurende de test wordt een standaard meegenomen met ongeveer dezelfde hoeveelheid radio-activiteit als de spurdosis, bij voorkeur in een halsfantom.
3. NaClO_4 voor intraveneuze toediening: bolusinjectie van 10 mg/kg lichaamsgewicht.
4. Heparine-oplossing: 3 ml Tromboloquine® (5000 E/ml) in 100 ml NaCl 0.9%.
5. Infuusnaaldjes, spuitjes (5 en 10 ml), driewegkraan, spalkje, zwachtel en pleisters.
6. Gammacamera, pin-hole collimator, computer, programmatuur.

Uitvoering

Tevoren wordt een veneuze toegang gemaakt, aangesloten op een driewegkraan en een "heparine-slot".

(t = tijd in min.)

- | | |
|---------|---|
| t = 0 | tracer inspuiten, systeem doorspoelen. |
| t = 30 | meten van de activiteit boven hals/hoofdgebied, voor-achterwaarts, licht overstrekte hals, met de collimator zo geplaatst, dat zowel de kin als het jugulum in beeld komen; meettijd 3 min. |
| t = 60 | meten als boven. |
| t = 90 | meten als boven. Bovendien wordt een voor-achterwaartse en een laterale foto gemaakt met daarop aangegeven een aantal anatomische markeringen (kin, jugulum en oor). |
| t = 120 | meten als boven. |
| t = 125 | NaClO_4 inspuiten, systeem doorspoelen. Het infuussysteem kan verwijderd worden, eventueel na bloedafname. |

t = 150 meten als boven.
t = 180 meten als boven, einde test.

Interpretatie

Wanneer op de vroege afbeeldingen te zien is, dat de schildklier dystopisch ligt, kan het onderzoek beëindigd worden. In dit geval levert de vorm van de uptake-curve geen bijdrage aan de etiologische classificatie van CHT.

Naderhand wordt bij alle opnames de “region of interest” (ROI) aangegeven, alsmede een “background region” t.h.v. de schouder. De straling uit de ROI wordt gecorrigeerd voor de background straling, uitgedrukt in percentage van de toegediende dosis en gecorrigeerd voor het fysisch verval van de tracer. De percentages worden tegen de tijd uitgezet op grafiek. Bij een normale schildklierwerking zal de ^{123}I -opname door de schildklier na 2 uur 5 à 10% van de toegediende dosis bedragen. Dit is sterk afhankelijk van de jodiuminname. In gebieden met een deficiënte jodiuminname is de uptake hoger. Normaal gesproken komt een dergelijke lage jodiuminname in Nederland niet voor.

Het “uitwaseffect” door perchloraat wordt als positief gekwalificeerd, wanneer de netto activiteitsdaling in de ROI 20% of meer bedraagt van de activiteit vlak voor de NaClO_4 -toediening, die op 100% gesteld wordt (zie Fig. 7a). Tussen de 10 en 20% is de uitslag dubieus en dient geïnterpreteerd te worden tezamen met alle andere parameters van de schildklierdiagnostiek.

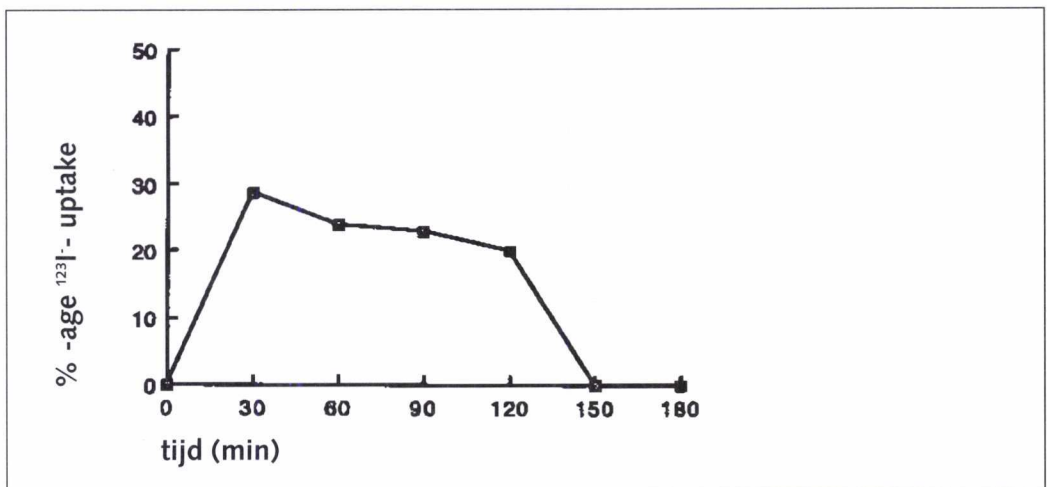


Fig. 7a Uptake- en uitwascurve bij een totaal organificatiedefect

7.5 Bepaling van de skeletleeftijd bij pasgeborenen

De bepaling van de skeletleeftijd in de initiële diagnostische fase is van belang, indien een kind verwezen is met een lage T₄-concentratie en de daarbij behorende TSH-uitslag (nog) niet bekend is. Vindt men in een dergelijk geval bij een à term kind een premature skeletleeftijd, dan is de verdenking op CHT zeer groot.

De bepaling kan het best geschieden met een voor-achterwaartse röntgenfoto van de knie. Een handwortelfoto is ongeschikt, omdat pas bij 2 à 3 maanden de eerste botkernen verschijnen. Wij hebben hier gekozen voor de methode van Pyle (Pyle SI, Hoerr NL, 1969, A radiographic standard of reference of the growing knee. Thomas, Springfield, Illinois, USA), omdat deze methode bij onderzoek in de kinderkliniek in Groningen de beste resultaten gaf en nauwkeuriger bleek dan de methode van Sénécal, vermeld in de vorige werkmop.

De belangrijkste rijpingskenmerken zijn hieronder vermeld. De Romeinse cijfers corresponderen met de cijfers in Tabel 7e:




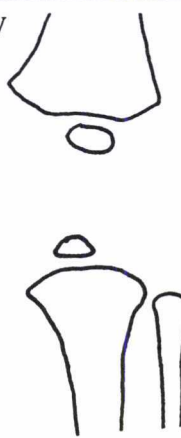
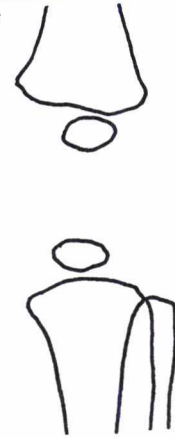
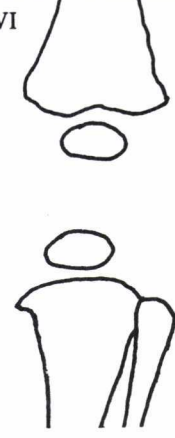
Femur

- Distale metafyse : Glad (I)
: Kleine inkeping t.h.v. kern (II)
: Inkeping tot aan middenlijn (III)
: Inkeping $>1/3$ van opp. femur (IV-VI)
- Epifysekern : Geen kern (I)
: Vage kern, rond (II)
: Ovale kern (III)
: Ovoïde kern, in grootte toenemend (IV-VI)

Tibia

- Epifysekern : Geen kern (I,II)
: Vage, ovale kern (III)
: Toenemend in grootte met afvlakking aan onderzijde (IV-VI)
- Proximale metafyse : Bol oppervlak (I-III)
: Afvlakking (IV-VI)

Tabel 7e Stadia van skeletrijping volgens Pyle

	weken	weken	weken
Femur			
Jongen	30	34	37
Meisje	28	32	35
Tibia			
Jongen	30	34	35
Meisje	28	32	33
	I 	II 	III 
	weken	weken	weken
Femur			
Jongen	40	42	46
Meisje	38	40	44
Tibia			
Jongen	38	42	47
Meisje	36	40	45
	IV 	V 	VI 

7.6 Het "groene" formulier van TNO-PG

Basisgegevens bestemd voor de evaluatie van de screening op CHT, in opdracht van de LANDELIJKE BEGELEIDINGS-COMMISSIE CHT.

Naam/initialen

Geslacht () jongen () meisje

Geboortedatum

Geboortegewicht gram

Zwangerschapsduur weken

Uitslagen diagnostisch serumonderzoek (geen hieprijkuitslagen)

<u>1e onderzoek</u> datum	<u>evt. 2e onderzoek</u> datum
totaal T4 nmol/L	totaal T4 nmol/L
T3 nmol/L	T3 nmol/L
TSH mE/L	TSH mE/L
TBG mg/L	TBG mg/L
..... nmol/l nmol/l
vrij T4 pmol/L	vrij T4 pmol/L
wijst T3-harsopname of () ja	wijst T3-harsopname of () ja
TBG-test op TBG-deficiëntie? () nee	TBG-test op TBG-deficiëntie? () nee

Diagnose

- Geen CHT
- Passagère CHT Was er jodiumexpositie van moeder/kind?
() ja, n.l. () nee
- Wel CHT, n.l. () primair () secundair/tertiair
- Indien primair, subclassificatie:
- () agenesie () organificatie defect () (nog) niet bekend
- () ectopie () Tg-synthese-defect
- () deiodase-defect
- () trapping-defect
- Bij eerste diagnostisch onderzoek verschijnselen van CHT? () ja () nee
- Heeft screening bijgedragen aan een vroegtijdige opsporing? () ja () nee, n.l.
-
- Nog geen conclusie mogelijk, evt. toelichting
-

Behandeling

Is/was er behandeling met schildklierhormoon? () ja () nee

Zo ja, van tot

Opmerking (b.v. indien overleden; zo ja, gaarne datum van overlijden en gegevens t.a.v. de schildklier):

.....

Naam kinderarts:

Naam/stempel ziekenhuis:

Z.O.Z.

7.7 Screeningslaboratoria

Amsterdam	Academisch Medisch Centrum Laboratorium voor Endocrinologie, F2-127 Meibergdreef 9 1105 AZ AMSTERDAM Tel. 020-5669111 (alg.)/5665947 (Fax 020-6977963)
Bilthoven	RIVM Unit TEP Postbus 1 3720 BA BILTHOVEN Tel. 030-2742126 (Fax 030-2291365)
Capelle a.d. IJssel	IJsselland Ziekenhuis Endocrinologisch Laboratorium Prins Constantijnweg 2 2906 ZC CAPELLE A/D IJSSEL Tel. 010-2585000 (Fax 010-4422557)
Tilburg	St. Elisabeth Ziekenhuis, Centraal Klinisch Chemisch en Haematologisch Laboratorium Hilvarenbeekseweg 60 5022 GC TILBURG Tel. 013-5398014 (Fax 013-5352390)
Zwolle	Sophia Ziekenhuis afd. Nucleaire Geneeskunde Dr. C.A. van Heesweg 2 Postbus 10400 8000 GK ZWOLLE Tel. 038-4562339 (Fax 038-4547841)

7.8 Laboratoria voor speciaal schildklieronderzoek

FT₄-bepaling met dialyse-methode

Leiden

Dr. E. Lentjes
CKCL/E2-P
Academisch Ziekenhuis Leiden
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN
Tel. 071-5262165

Nijmegen

Dr. H.A. Ross
Lab. Endocrinologie en Voortplanting/530 LEV
Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Tel. 024-3614276

Rotterdam

Dr. Ir. R. Docter
Lab. Inwendige Geneesk. III/Bd 246
Dijkzigt Ziekenhuis
Dr. Molenwaterplein 60
3015 GJ ROTTERDAM
Tel. 010-4635463

Totaal jodium en LOMWIOM in (24-uurs) urine

TG-bepaling

DNA-diagnostiek

(in de toekomst ook FT₄-bepaling met dialyse-methode)

Amsterdam

Prof. Dr. J.J.M. de Vijlder
Lab. Kinderendocrinologie
AMC/H2-258
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Tel. 020-5662028

7.9 Entadministraties

Groningen	Provinciale Groninger Stichting "Het Groene Kruis" Postbus 4050 9701 EB GRONINGEN Tel. 050-3686350 (Fax 050-3122733)
Friesland	Stichting Entadministratie Friesland Postbus 161 8900 AD LEEUWARDEN Tel. 058-2890555 (Fax 058-2880286)
Drente	Thuiszorg Drente, Dienst Entadministratie Postbus 527 9400 AM ASSEN Tel. 0592-395222 (Fax 0592-354224)
Overijssel	Stichting Entorganisatie voor Overijssel en Flevoland Postbus 43 7730 AA OMMEN Tel. 0529-455717 (Fax 0529-455805)
Flevoland	Stichting Entorganisatie voor Overijssel en Flevoland Postbus 43 7730 AA OMMEN Tel. 0529-455717 (Fax 0529-455805)
Gelderland	Stichting Provinciale Entadministratie Gelderland (SPEG) Postbus 357 6800 AJ ARNHEM Tel. 026-4429242 (Fax 026-4434999)
Utrecht	Stichting Provinciale Entadministratie Utrecht Postbus 1085 3430 BB NIEUWEGEIN Tel. 030-6081376 (Fax 030-6081517)
Noord-Holland (m.u.v. Amsterdam)	Provinciale Entadministratie Noord-Holland Postbus 2096 1990 AB VELSERBROEK Tel. 023-5382454 (Fax 023-5386822)

Amsterdam GG en GD, sector Jeugdgezondheidszorg
(Bureau Administratie Inenting)
Postbus 20244
1000 HE AMSTERDAM
Tel. 020-5555460/5555461 (Fax 020-5555360)

Zuid-Holland Stichting Regionale Entadministratie Zuid-Holland
(m.u.v. Rotterdam) Postbus 654
2700 AR ZOETERMEER
Tel. 079-3418238 (Fax 079-3315047)

Rotterdam GGD Rotterdam (Entadministratie)
Postbus 70032
3000 LP ROTTERDAM
Tel. 010-4339517/4339518 (Fax 010-4339237)

Zeeland Provinciale Entadministratie Zeeland
Postbus 79
4460 AB GOES
Tel. 0113-249246/249247 (Fax 0113-249240)

Noord-Brabant Stichting Provinciale Entadministratie
Noord-Brabant (S.P.E.N.)
Postbus 8220
5004 GD TILBURG
Tel. 013-5384849 (Fax 013-5384848)

Limburg Provinciale Entadministratie
Postbus 5148
6130 AJ SITTARD
Tel. 046-4529910 (Fax 046-4584479)

7.10 Kinderendocrinologische centra

Mevr. Prof. Dr. H.A.
Delemarre-vd Waal
Academisch ZH
der Vrije Universiteit
Afdeling Kinderendocrinologie
De Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM

Tel. 020-4440895 (secr.endo)
Fax 020-4440849 (secr.endo)

Dr. W.J.M. Gerver
Acad. Ziekenhuis Maastricht
Afdeling Kinderendocrinologie
P. Debeyelaan 25
6229 HX MAASTRICHT

Tel. 043-3877248
Fax 043-3875995

Dr. M. Jansen
Wilhelmina Kinderziekenhuis
Afdeling Kinderendocrinologie
Nieuwe Gracht 137
3512 LK UTRECHT

Tel. 030-23209111
Fax 030-2334825

Mevr. Dr. S.M.P.F. de Muinck
Keizer-Schrama
Subafd. Endocrinologie
Sophia Kinderziekenhuis
Dr. Molewaterplein 60
3015 GJ ROTTERDAM

Tel. 010-4636786
Fax 010-4636811

Mevr. Dr. W. Oostdijk
Dr. G. Massa
Kinderpoli
Academisch Ziekenhuis Leiden
Afdeling Kindergeneeskunde
Rijnsburgerweg 10
2333 AA LEIDEN

Tel. 071-5269111*9178 (wo-do-vrij)
Tel. 071-5269111*9889 (ma-di)
Tel. 071-5262811
Fax 071-5248197

Dr. B.J. Otten
Drs. C. Noordam
AZN/St. Radboud Ziekenhuis
Afdeling Kinderendocrinologie
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN

Tel. 024-3614429

Drs. H.M. Reeser
Afd. Endocrinologie
Juliana Kinderziekenhuise
Dr. van Welylaan 2s
2566 ER 's-GRAVENHAGE

Tel. 070-3127200
Fax 070-3126161

Drs. C.W. Rouwé
Beatrix Kinderkliniek
Oostersingel 59
9713 EZ GRONINGEN

Tel. 050-3619111
Fax 050-3614235 (med. staf)

Dr. T. Vulsma
Drs. E. Bakker
Drs. A. S. P. van Trotsenburg
Emma Kinderziekenhuis/AMC
Subafd. Kinderendocrinologie
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM

Tel. 020-5669111*62951
Tel. 020-5669111*58617
Tel. 020-5669111*58401
Fax 020-6917735
Tel. 020-5662653 (secr.)

Dr. J.J.J. Waelkens
Catharina Ziekenhuis
Afd. Kindergeneeskunde
Postbus 1350
5602 ZA EINDHOVEN

Tel. 040-2397252
Fax 040-2397265

7.11 Samenstelling Landelijke Begeleidingscommissie CHT

Mevr. M.S. Angulo-Laurent (namens de medisch adviseurs van de entadministraties)	Provinciale Entadministratie Utrecht Postbus 1085 3430 BB NIEUWEGEIN
Mevr. Drs. A.M. van Bemmel-Uittenhout (namens Nederlands Huisartsen Genootschap en Landelijke Huisartsen Vereniging)	De Goorn 72 1648 JS DE GOORN
Drs. A. Boer (namens de Ziekenfondsraad)	Ziekenfondsraad Prof. J.H. Bavincklaan 2 1183 AT AMSTELVEEN
Mevr. M.G. de Boer (namens de Inspectie voor de Gezondheidszorg)	Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) Postbus 5450 2280 HW RIJSWIJK
Dr. A.N. Bosschaart (namens de NVK)	Medisch Spectrum Twente Ziekenhuis Enschede Gebouw Ariënsplein Ariënsplein 1141 7511 JH ENSCHEDE
Mevr. Dr. G. Derksen-Lubsen (voorzitter)	Juliana Kinderziekenhuis Dr. van Welylaan 2 2566 ER DEN HAAG
Dr. J.G. Loeber (namens de CHT-laboratoria)	RIVM afd. Endocrinologie en Perinatale Screening Postbus 1 3720 MA BILTHOVEN

Drs. A.L.J.E. Martens
(namens de Zorgverzekeraars)

Zorgverzekeraars Nederland
Prins Bernhardweg 65
Postbus 142
3990 DC HOUTEN

Dr. J. J. van der Meere
(namens de Vereniging voor
Klinische Psychologie)

Rijksuniversiteit Groningen
Lab. Experimentele Klinische Psychologie
Grote Kruisstraat 2/1
9712 TS GRONINGEN

J. Uitzetter
(namens de Landelijke
Vereniging voor Thuiszorg)

Landelijke Vereniging voor Thuiszorg
Postbus 43
7730 AA OMMEN

Dr. P.H. Verkerk
(namens TNO-PG)

TNO-PG
Postbus 2215
2301 CE LEIDEN

Prof. Dr. S.P. Verloove-
Vanhorick
(Namens TNO-PG)

TNO-PG
Postbus 2215
2301 CE LEIDEN

Prof. Dr. J.J.M. de Vijlder
(secretaris)

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis/AMC
Exp. Pediatrische Endocrinologie/H2-258
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM

Dr. T. Vulsmas
(namens de Landelijke
Adviescommissie CHT)

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis/AMC
Subafd. Kinderendocrinologie, G8-220
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM

Dr. J.J.J. Waelkens
(namens de Landelijke
Advies-commissie CHT)

Catharina ziekenhuis afd. Kindergeneeskunde
Michelangelolaan 2
5623 EJ EINDHOVEN

7.12 Samenstelling Landelijke Adviescommissie CHT

Mevr. Dr. J.J. Bongers-
Schokking

Sophia Kinderziekenhuis
Subafd. Kinderendocrinologie
dr. Molenwaterplein 60
3015 GJ ROTTERDAM
Tel. 010-4636643

Dr. J. J. van der Meere

Rijksuniversiteit Groningen
lab. Experimentele Klinische Psychologie
Grote Kruisstraat 2/1
9712 TS GRONONGEN
Tel. 050-3636401 (Fax 050-3636304)

Mevr. Dr. S.M.P.F.
de Muinck Keizer-Schrama

Sophia Kinderziekenhuis
Subafd. Kinderendocrinologie
Dr. Molewaterplein 60
3015 GJ ROTTERDAM
Tel. 010-4636786 / 4636643
(Fax 010-4636811)

Mevr. Dr. W. Oostdijk

Academisch Ziekenhuis Leiden
afd. Kindergeneeskunde
Rijnsburgerweg 10
2333 AA LEIDEN
Tel. 071-5262811 (Fax 071-5248197)

Dr. P.H. Verkerk

TNO-PG
Postbus 2215
2301 CE LEIDEN
Tel. 071-5181652 (Fax 071-5181920)

Prof.Dr. J.J.M. de Vijlder

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis AMC
lab. kinderendocrinologie, H2-258
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Tel. 020-5662028 (Fax 020-6917735)

Dr. T. Vulsmā
(secretaris)

Academisch Medisch Centrum
Emma Kinderziekenhuis/AMC
Subafd. Kinderendocrinologie, G8-220
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Tel. 020-5662653 (Fax 020-6917735)

Dr. J.J.J. Waelkens
(voorzitter)

Catharina Ziekenhuis
afd. Kindergeneeskunde
Michelangelolaan 2
5623 EJ EINDHOVEN
Tel. 040-2399111 (Fax 040-2397265)

7.13 Informatiefolder voor ouders van een kind met CHT

1. Wat is CHT?

De afkorting CHT staat voor Congenitale HypoThyreoidie. Dit betekent dat de baby al bij de geboorte een tekort aan schildklierhormoon heeft. Schildklierhormoon wordt ook wel thyroxine genoemd of kortweg T₄. Het wordt alleen gemaakt door de schildklier. Bij gezonde pasgeboren kinderen is de schildklier een orgaan van enkele grammen dat in het midden van de hals, even onder de adamsappel ligt.

Bij kinderen is schildklierhormoon onder andere belangrijk voor een goede ontwikkeling van de hersenen en voor een normale groei van het lichaam.

2. Hoe ontstaat CHT en is het erfelijk?

Bij gezonde kinderen bevindt de schildklier zich heel vroeg in de zwangerschap aan de achterkant van de tong. De schildklier verplaatst zich dan in het verloop van de zwangerschap naar de normale plaats in de hals. Er zijn verschillende vormen van CHT. Bij de vormen die het meest vóórkomen is er sprake van een aanlegstoornis. Bij sommige kinderen met CHT gaat er iets mis bij de verplaatsing en bevindt de schildklier zich op een hogere plaats in de hals dan normaal. Deze kinderen kunnen wel schildklierhormoon maken, alleen niet voldoende.

Het is ook mogelijk dat de schildklier helemaal niet wordt aangelegd. Kinderen met deze vorm van CHT kunnen geen schildklierhormoon maken. Een aanlegstoornis van de schildklier is niet erfelijk. De kans dat u opnieuw een kind met CHT zult krijgen is minder dan 1%.

Verder zijn er nog enkele minder vóórkomende vormen van CHT. Deze vormen zijn meestal wel erfelijk.

3. Heb ik iets gedaan tijdens de zwangerschap waardoor mijn kind CHT heeft?

Het antwoord op deze vraag is vrijwel zeker “nee”. Het is nog niet bekend waardoor CHT veroorzaakt wordt. Er is dus ook niet bekend hoe het voorkómen kan worden.

4. Hoe vaak komt CHT voor?

CHT komt in Nederland bij ongeveer 1 op de 3000 kinderen voor. Het komt wat vaker bij meisjes voor dan bij jongens.

5. Wat zijn de symptomen van CHT?

Bij een deel van de pasgeboren kinderen met CHT komen bijvoorbeeld de volgende klachten voor: sloomheid, slecht drinken, slaperigheid, moeizame ontlasting, lage lichaamstemperatuur en geelzien. Vaak hebben ze ook een navelbreukje. Maar er is ook een grote groep kinderen met CHT die in de eerste levensweken helemaal niet verschilt van gezonde kinderen.

6. Hoe gaat de behandeling?

Bij de behandeling wordt hetzelfde hormoon thyroxine gegeven dat normaal door het lichaam zelf gemaakt wordt. Het is belangrijk om de juiste hoeveelheid te geven. Wordt teveel schildklierhormoon gegeven dan kan uw kind bijvoorbeeld de volgende klachten hebben: prikkelbaarheid, onrust, lichte diarree en onvoldoende gewichtstoename. Wordt er te weinig schildklierhormoon gegeven dan kunnen klachten ontstaan van hypothyreoïdie, zoals veel slapen, lage lichaamstemperatuur en trage ontlasting. Om deze klachten te voorkomen zal uw kinderarts regelmatig controleren of uw kind goed is ingesteld. Hiervoor wordt dan wat bloed afgenomen.

7. Wat gebeurt er wanneer ik heb vergeten het schildklierhormoon te geven?

Schildklierhormoon blijft gedurende enkele dagen in het lichaam. Het is daarom niet heel ernstig wanneer u eens een keer vergeet het te geven. Maar dit moet natuurlijk niet te vaak gebeuren. Om vergeten te voorkómen is het aan te bevelen om de medicijnen altijd op een vast tijdstip van de dag te geven. Overleg met uw kinderarts welk tijdstip de voorkeur heeft. Dit hangt namelijk samen met het tijdstip waarop uw kinderarts de bloedcontroles laat verrichten.

8. Waarom worden alle pasgeborenen onderzocht op CHT met behulp van de hielprik?

Zoals gezegd verschillen kinderen met CHT in de eerste levensweken niet of nauwelijks van gezonde kinderen. Achterstand in de ontwikkeling ontstaat echter juist in de eerste levensperiode. Daarom is het van groot belang dat kinderen met CHT snel opgespoord worden. In de periode toen er nog niet gescreend werd viel het meestal pas heel laat op dat een kind CHT had.

9. Hoe zal mijn kind zich nu ontwikkelen?

De algehele conditie van CHT-kinderen die jaar in jaar uit goed op thyroxine ingesteld zijn, is zoals je die van kinderen zonder CHT kunt verwachten. Wel is uit onderzoek gebleken dat CHT-kinderen vaker concentratie-problemen hebben op school. Ook is gebleken dat hun bewegingen meer “houterig” kunnen zijn.

10. Is er een vereniging?

Ja. Ouders van kinderen met CHT hebben een stichting opgericht. Het adres is: Stichting SCHILD, Onderwei 66, 1273 TC Huizen. Contactpersoon: Emmeke van Tienen, tel. 053-4772962. Hier kunt u meer informatie krijgen, o.a. een wat uitgebreider boekje over CHT. Ook kunt u op deze manier in contact komen met ouders die al wat meer ervaring hebben met een kind met CHT.

American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.

Bikker, H. Thyroid peroxidase. Dysfunction in total iodide organification defects (Proefschrift). Amsterdam; Universiteit van Amsterdam, 1996

Bongers-Schokking JJ, Schopman W. Thyroid function in healthy normal, low birth-weight and preterm infants. *Eur J Pediatr* 1984;143:117-122.

Bongers-Schokking JJ. Treatment of congenital hypothyroidism. A neurophysiological study (Proefschrift). Utrecht: Universiteit van Utrecht, 1991.

Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *New Engl J Med* 1994;331:1072-78

Choe W, Hays MT. Absorption of oral thyroxine. *Endocrinologist* 1995;5:222-8

Derksen-Lubsen G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1981

Dussault J.H. New data generated by the Quebec screening program for congenital hypothyroidism. 5th joint meeting of the ESPE and LWPE, Stockholm, 1997; Satellite symposium on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia and congenital hypothyroidism; p. 15 (Abstract).

Grant DB. Congenital hypothyroidism: optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995;72:85-9.

Grütters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P et al. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1993;152:974-5.

Kooistra L. Cognitive and motor development in children with early-treated congenital hypothyroidism. A longitudinal study (Proefschrift). Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1995.

Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.

Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993;123:899-905.

Pop V, Vries E de, Baar A van, Waalkens JJJ et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol* 1995;80:3561-6.

Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995;126:380-6.

Staatstoezicht op de Volksgezondheid. Draaiboek screening op PKU en CHT. 2e uitgave. Rijswijk: Geneeskundige Hoofdingspectie, 1993.

Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J* 1994; 309: 440-5.

Verkerk PH, Derksen-Lubsen G, Vulsma T, Loeber JG, Vijlder JJM de, Verbrugge HP. Evaluatie van een decennium neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137:2199-2205.

Vulsma T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Evaluation and examination of patients detected by neonatal screening in the Netherlands (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1991.

Vulsma T, Kooistra L. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism (Reply). *J Pediatr* 1995;126:673-4.

Wassenaer-Leemhuis, AG van. Thyroxine supplementation in very preterm infants (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1996.