

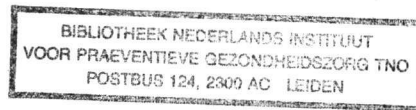
© TNO – All rights reserved

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt, en/of verspreid op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

G.J. Vaandrager

W. Knipscheer



RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP CONGENITALE  
HYPOTHYREOÏDIE BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1986

Verslag van de Landelijke  
Begeleidingscommissie CHT

---

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Leiden

november 1987

INLEIDING. . . . .	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING . . . . .	3
2. BELOOP VAN DE SCREENING . . . . .	5
2.1 De uitvoering van de screening. . . . .	5
2.2.1 Uitzonderingspositie prematuren . . . . .	6
2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen . . . . .	7
2.3 Reden van vervolgonderzoek wat betreft T4- en TSH-uit- slagen. . . . .	9
2.4 Leeftijd bij eerste hielprik. . . . .	10
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN. . . . .	12
3.1 Geregistreerde meldingen. . . . .	12
3.2 Onderzoek op volledigheid . . . . .	14
3.3 Tijdsduren. . . . .	15
4. DIAGNOSEN . . . . .	17
4.1 Permanente CHT (zie tabel 10) . . . . .	17
4.1.1 Primaire CHT. . . . .	24
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT. . . . .	26
4.1.3 Geen classificatie. . . . .	27
4.2 Passagère CHT (zie tabel 13). . . . .	28
4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie . . . . .	32
4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie . . . . .	33
4.2.3 Passagère hypothyroxinemie. . . . .	35
4.3 Geen CHT. . . . .	37
4.3.1 TBG-deficiëntie . . . . .	37
4.4 Diagnose onbekend . . . . .	41
4.5 Behandeling in relatie tot diagnose . . . . .	41
4.6 Diagnose naar regio van entadministratie. . . . .	43
5. DE METHODE VAN SCREENING. . . . .	45
5.1 De T4/TSH-methode, algemeen . . . . .	45
5.2 De T4/TSH-methode, jaarcohort 1986. . . . .	47
5.2.1 Voorspellende waarden bij le hielprik . . . . .	47
5.2.2 Mogelijke verandering in actie bij le hielprik; jaarcohort 1986 . . . . .	49
6. SAMENVATTING. . . . .	53
LITERATUUR . . . . .	57
BIJLAGE: Voorstel hoofdlijnen 'nieuwe werkwijze NIPG'. . . . .	58

## INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) bij alle in 1986 in Nederland geboren kinderen.

Geleidelijk werd de laatste jaren meer overzicht over het screeningsgebeuren verkregen. Het voornaamste doel, de vroege opsporing van alle zuigelingen met permanente CHT, wordt in hoge mate bereikt. De keerzijde van de methode van screening, waarmee in Nederland in 1981 werd gestart, blijft dat het aantal 'fout-positieven' hoog is, ook na de vermindering die optrad na verruiming van de screeningscriteria bij prematuren (eind 1982). Veel zuigelingen worden hierdoor intensief diagnostisch vervolgd om enerzijds zo vroeg mogelijk te kunnen behandelen, anderzijds te voorkomen dat kinderen nodeloos therapie van schildklierhormoon ontvangen.

In het kader van de evaluatie van de screening wordt in dit rapport de deelname en het beloop van de CHT-screening in 1986 beschreven van alle gescreende zuigelingen uit de gehele bevolking (182.725). Van de populatie verwezen kinderen, 742 in getal, worden de diagnostische conclusies geïnventariseerd. Behalve de gevallen van permanente CHT zijn dit jaar eveneens de passagère vormen van CHT in kaart gebracht. In samenhang daarmee wordt de voorspellende waarde van de eerste screening gezien voor de verschillende combinaties van positieve en dubieuze testuitslagen. De voor- en nadelen van het vervolgen van dubieuze T4-uitslagen worden voor 1986 beschreven.

De ontwikkelingen in de CHT-screening bleven niet tot de screening op zich zelf beperkt. Betere diagnostische methoden leidden tot meer kennis van de diverse vormen van verminderde schildklierfunctie bij pasgeborenen, welke zowel door factoren bij het kind als door exogene factoren worden bepaald. Dit verbeterde inzicht draagt weer bij tot betere en meer gedifferentieerde behandeling, tot juistere erfelijkheidsadvies, ook tot meer diagnostisch onderzoek. Mede hierdoor blijft er bij alle betrokkenen veel behoefte aan advies, zowel ten aanzien van de screening als ten aanzien van onderzoek en therapie. Wat de laatsten betreft worden die door de leden van de Adviescommissie CHT gegeven. De 2e uitgave van de Werkmap voor kinderartsen, medio 1986, zal zeker aan verdere verbetering in dit opzicht bijdragen.

Bij de NIPG-projectmedewerkers ontstond behoefte aan een meer gestructureerde en efficiënte werkwijze bij de continue dataverzameling, -controle en -verwerking. Een 'Voorstel hoofdlijnen nieuwe werkwijze', die aansluit aan de huidige rapportage, werd te zamen met dit rapport in de Landelijke Begeleidingscommissie besproken en goedgekeurd (zie bijlage). Mede door deze nieuwe aanpak was het project dit jaar zeer arbeidsintensief.

Na 5 jaar aan het project te hebben gewerkt heeft W.J. Meijer zijn taak overgedragen aan de huidige projectgroep. Deze bestaat uit G.J. Vaandraager, W. Knipscheer en A.M. Kleijn-Krom.

Dank wordt gebracht aan allen die meewerkten aan het verschaffen van gegevens, speciaal aan alle entadministraties, CHT-laboratoria en alle artsen, provinciale artsen jeugdgezondheidszorg en kinderartsen. Door de medewerking van velen werd het mogelijk te rapporteren. Continue evaluatie is voor de bewaking van een dergelijk grootschalig bevolkingsonderzoek essentieel. Veel werk aan de landelijke CHT-screening blijft nodig. Het is de moeite waard.



## 1. DEELNAME AAN DE SCREENING

Bij 182.725 van de 183.563 in 1986 in Nederland levendgeborenen werd hielprikonderzoek verricht, dit is 99,5%. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,73% onderzocht. In 1985 was dit 99,72%, in 1984 99,64% (in 1983, 1982 en 1981 resp. 99,58, 99,55, en 99,32%).

De redenen voor niet-onderzoek worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1985 en 1984. De gegevens werden ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan CHT-screening in 1986 in getal en per 1000, in 1985 en 1984 per 1000. (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

Reden	1986 (aantal)	1986 °/∞	1985 °/∞	1984 °/∞
Weigering + bezwaar	(288)	1.6	1.8	1.9
Overleden	(343)	1.9	1.9	1.9
Vertrokken	( 60)	0.3	0.2	0.2
Onbekend	(147)	0.8	0.8	1.5
Totaal aantal pasgeborenen		183.563	176.701	173.102

Conclusie: de deelname is goed en is in het laatste jaar nog iets verder verbeterd.

Tabel 2 toont de deelname per provinciale/grootstedelijke entadministratie.

Tabel 2 De deelname en de redenen van niet-deelname aan CHT-screening, per entadministratie; geboortjaar 1986

Regio van de entadministratie	Geborenen	gescreend	niet-gescreend	Redenen van niet deelname			
				weigering/ bezwaar	overleden	vertrokken	onbekend
Groningen	6523	6508	15 (0.23%)	4	10	1	-
Friesland	7877	7852	25 (0.32%)	8	14	3	-
Drenthe	5285	5276	9 (0.17%)	4	5	-	-
Overijssel	16759	16689	70 (0.42%)	48	22	-	-
Gelderland	22401	22306	95 (0.42%)	40	26	-	29
Utrecht	12611	12533	78 (0.62%)	47	20	5	6
Noord-Holl. (excl. Amst.)	19283	19218	65 (0.34%)	18	36	2	9
Amsterdam	8095	8035	60 (0.74%)	15	11	18	16
Zuid-Holl. (excl. Rotterd.)	34023	33832	191 (0.56%)	44	65	-	82
Rotterdam	7003	6982	21 (0.30%)	1	11	4	5
Zeeland	4476	4443	33 (0.74%)	19	7	7	-
Noord-Brabant	26589	26468	121 (0.45%)	33	68	20	-
Limburg	12638	12583	55 (0.44%)	7	48	-	-
Nederland	183563	182725	838 (0.46%)	288	343	60	147

Conclusie: de goede deelname aan de screening geldt voor alle regio's.

## 2. BELOOP VAN DE SCREENING

Voor de duidelijkheid wordt allereerst in dit hoofdstuk de uitvoering van de CHT-screening in Nederland in het kort weergegeven. Vervolgens wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van:

- de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen,
- de reden voor vervolgonderzoek wat betreft T4- en TSH-waarden, en
- de leeftijd van de zuigelingen bij eerste hielprik.

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de 13 provinciale (en grootstedelijke) entadministraties en van de kwartaalrapporten van de 5 regionale CHT-laboratoria. De getotaliseerde gegevens van 1986 worden vergeleken met die, op dezelfde wijze verkregen, van de twee voorgaande jaren.

### 2.1 De uitvoering van de screening

De hielprik wordt uitgevoerd door de huisarts, verloskundige, wijkverpleegkundige of door een medewerker van het kraamcentrum of ziekenhuis, waarbij 4 cirkels filtreerpapier geheel met bloed gevuld worden. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de prik is de leeftijd van 6 tot 9 dagen (de geboortedag geldt daarbij als dag 0). Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt in de 5 CHT-streeklaboratoria de thyroxine (T4)-spiegel bepaald; deze wordt uitgedrukt in standaarddeviatie (sd) ten opzichte van het daggemiddelde. Behoort de T4-waarde tot de 20% laagste waarden van de bepalingdag, dan wordt uit hetzelfde filtreerpapier-bloed het gehalte van het thyroïd stimulerend hormoon (TSH) bepaald, in micro-eenheden per pons.

Wanneer de T4-, respectievelijk TSH-waarden, sterk afwijkend zijn ('positieve' waarden), dan is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Indien de waarden in geringe mate afwijkend zijn ('dubieus'), dan is dit een indicatie voor een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom afwijkend is, dan is dit eveneens een verwijsindicatie (zie tabel 3a en 3b).

Tabel 3a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (-s.d.)	TSH ( $\mu$ E/pons)		
	positief ( $\geq 0.20$ )	dubieus (0.11-0.19)	negatief ( $\leq 0.10$ )
positief ( $\leq 3.0$ )	direct verwijzen	direct verwijzen	direct verwijzen*
dubieus (2.1-2.9)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik*
negatief ( $\geq 2.0$ )	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie

\* met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

Tabel 3b Actie bij uitslag van tweede hielprik

T4 (-s.d.)	TSH $\mu$ E/pons		
	positief ( $\geq 0.20$ )	dubieus ( $> 0.10$ )	negatief ( $\leq 10$ )
positief ( $\leq 3.0$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
dubieus ( $< 2.1$ )	verwijzen	verwijzen	verwijzen*
negatief ( $\geq 2.0$ )	verwijzen	verwijzen	geen actie

\* met uitzondering van prematuren; zie 2.1.1

### 2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren

Daar bij prematuur geboren en de T4-spiegels vaak verlaagd blijken, beneden de zogenaamde 'afkapgrens', werden eind 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van  $\leq 36$  weken als een geboortegewicht van  $\leq 2500$  gram alleen het TSH als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing wordt gehanteerd. Daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6-9 dagen zijn verricht.

In een aanvulling op het 'Draaiboek screening op PKU en CHT', waarvan een tweede druk in bewerking is, en in de Werkmap voor Kinderartsen (2e uitgave, medio 1986) staat de gehele procedure in finesses beschreven.

## 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen

Het aantal negatieve uitslagen bij het eerste hielprikonderzoek bedroeg 179.614, dit is 98.3% van het aantal gescreende kinderen (in 1985 was dit percentage 98.1%, in 1984 98.0%).

Het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen wordt in tabel 4 weergegeven, in vergelijking met de twee voorgaande jaren.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1986 (in getal en per 100) en in 1985 en 1984 (per 100). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entad-  
ministraties

	1986		1985	1984
	(aantal)	%	%	%
<b>Na 1e hielprik:</b>				
Negatief	(179.614)	98.30	98.14	98.02
Dubieus	(2.029)	1.11	1.12	1.16
Positief	(246 + 59*)	0.13	0.11	0.16
Onvoldoende vulling	(777)	0.43	0.63	0.66
<b>Na 2e hielprik:</b>				
Negatief	(2.180)	1.24	1.44	1.47
Dubieus + positief	(482)	0.26	0.29	0.33
<b>Totaal verwezen</b>	<b>(728)</b>	<b>0.40</b>	<b>0.41</b>	<b>0.49</b>
<b>Totaal gescreend</b>	<b>182.725</b>		<b>175.872</b>	<b>172.158</b>

\* prematuur geboren kinderen met positieve screeningsuitslag, die niet werden verwezen

Conclusie: Het percentage geïndiceerde tweede hielprikken bedraagt in 1986 1.54%. In de voorgaande jaren was dit resp. 1.75% en 1.82%. De verbetering is voor een groot deel het gevolg van verbeterde vulling van de filtreerpapierstrook bij de eerste hielprik.

Het aantal verwezenen, blijkens de opgave van de 60\* kwartaallijsten, bedraagt 728. Aan dit aantal kunnen er nog 7 worden toegevoegd die bij

\*De provincie Overijssel is verdeeld over 3 gebieden met een eigen administratie.

een 3e (4e) hielprik een dubieuze of positieve reactie hadden. Het totaal aantal verwezen kinderen, uit de gegevens verkregen van de entadministraties, is derhalve 735.

Het percentage verwezenen, blijkens de kwartaalopgaven 0.40%, is vrijwel hetzelfde als in het voorgaande jaar. 1/3 van de verwijzingen vond plaats op grond van het eerste hielprikonderzoek, 2/3 op grond van een tweede screening.

Tabel 5 toont de uitslagen en verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie. Hierin zijn dus niet opgenomen de na screening overleden kinderen, en evenmin de verwezen kinderen na 3e en 4e hielprik.

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hielprik in 1986, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

	totaal gescreend	na 1e hielprik				na 2e hielprik		totaal verwezen + pos.
		negatief	dubieus	positief	onvold. vulling	negatief	dubieus	
Groningen	6508	6397	57	6	48	92	13	19 (0.29%)
Friesland	7852	7672	116	10(18)*	36	74	33	43 (0.55%)
Drenthe	5276	5170	55	6	45	84	16	22 (0.42%)
Overijssel	16689	16333	230	16(36)*	74	164	49	65 (0.39%)
Gelderland	22306	21942	242	54	68	221	86	140 (0.63%)
Utrecht	12533	12417	81	7	28	86	20	27 (0.22%)
N.Holland (excl. Amst.)	19218	18944	141	21	112	217	36	57 (0.30%)
Amsterdam	8035	7889	78	11(1)*	56	108	26	37 (0.46%)
Z.Holland (excl. Rott.)	33832	33186	332	44	270	506	96	140 (0.41%)
Rotterdam	6982	6890	75	17	-	56	19	36 (0.52%)
Zeeland	4443	4379	34	1	29	54	9	10 (0.23%)
N.Brabant	26468	25945	473	41	9	414	66	107 (0.40%)
Limburg	12583	12450	115	12(4)*	2	104	13	25 (0.20%)
Nederland	182725	179614	2029	246(59)*	777	2180	482	728 (0.40%)

\* er werden 59 positieve uitslagen vermeld bij prematuur geboren kinderen die niet werden verwezen

Conclusie: De verschillen in verwijzingspercentage tussen de regio's die niet te verklaren zijn door verschillen in toegepaste methodiek of in verwijsindicatie, zijn tamelijk groot. De wijze van gegevensverschaffing tengevolge van vrij ingewikkelde vraagstellingen in de kwartaallijsten, waarbij verschillende interpretaties mogelijk zijn, kan ook tot de ver-

schillen bijdragen. Dit noopt tot beperking bij verklaringen van inter-regionale verschillen. De vragen in de kwartaallijsten zullen in overleg met de entadministraties worden herzien.

### 2.3 Reden van vervolgonderzoek wat betreft T4- en TSH-uitslagen

De indicatie voor verwijzing naar de kinderarts bij het 1e hielprikonderzoek zijn positieve T4- en/of TSH-waarden. Bij een 2e hielprikonderzoek zijn dat licht verlaagde T4- en/of licht verhoogde TSH-waarden, zg. dubieuze waarden (zie tabel 3).

Van alle vervolgonderzoeken van de gehele populatie gescreende pasgeborenen werden voor elk van de 5 CHT-laboratoria door het Referentieinstituut voor de CHT-screening te Rotterdam de percentages verwijsonderzoek en 2e hielprikonderzoek berekend, naar indicatie op grond van (alleen) T4- en van TSH-uitslag (de laatste soms in combinatie met verlaagd T4). In tabel 6 wordt over de jaren 1986, 1985 en 1984 het gemiddelde van de per CHT-laboratorium berekende percentages weergegeven. Dit verschilt weinig van het landelijk cijfer. Door gebruik van dezelfde berekening is vergelijking tussen de jaren mogelijk. Het betreft de gegevens van alle gescreende kinderen.

Het aantal eerste screeningsonderzoeken dat op de CHT-laboratoria werd bepaald is telkenjare hoger dan hetgeen is opgegeven door de entadministraties en ook het aantal geborenen is hoger (zie tabel 4 en 6). Een mogelijke verklaring kan zijn dat waarschijnlijk een aantal kinderen voor de tweede maal een 'eerste prik' krijgt uit 'zekerheid', o.a. vóór ontslag uit het ziekenhuis en nogmaals thuis. Het idee dat het kind meerdere dagen voeding moet hebben gehad, zoals bij de PKU-screening en dat het gebruik van antibiotica storend kan werken op de bepaling, zoals bij de Guthrietest aanvankelijk werd gedacht, kan hierbij mogelijk ook nog meespelen.

Tabel 6 Percentages vervolgonderzoek na eerste screeningsonderzoek wegens T4- en TSH-uitslagen, in 1986, 1985 en 1984; gemiddelde van 4 kwartalen. Gegevens ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

verwijzing of 2e hielprik op grond van	1986 %	1985 %	1984 %
(alleen) verlaagde T4-waarde	1.28	1.34	1.47
verhoogde TSH-waarde (soms met verlaagde T4)	0.11	0.11	0.18
aantal eerste screeningsonderzoeken	185.842	178.510	174.840

Conclusie: Het percentage vervolgonderzoek op grond van (alleen) T4-waarde is aanzienlijk hoger dan dat welk op grond van TSH-waarde plaats vindt, nl. 92% versus 8%. Het percentage is iets lager dan de voorgaande jaren. Het percentage vervolgonderzoeken op grond van TSH-waarde, vaak in combinatie met een afwijkend T4, is hetzelfde als in 1985, 1.1 per 1000.

#### 2.4 Leeftijd bij eerste hielprik

De gegevens van de leeftijd van alle pasgeborenen bij de eerste hielprik zijn eveneens ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria. Van de populatie gescreende pasgeborenen werd van ieder van de 5 laboratoria per kwartaal de cumulatieve percentages berekend van de geboortedatum tot de datum van eerste hielprik. In tabel 7 wordt voor de jaren 1986, 1985 en 1984 het gemiddelde van deze percentages weergegeven. Het betreft de waarden op de leeftijd van 9 dagen (dit is de laatste in het draaiboek aanbevolen hielprikdag) en voorts, om een indruk hiervan te verkrijgen, op de leeftijd van 14 dagen.



Tabel 7 Cumulatieve percentages van deelname aan GHT-screening (eerste hielprik) op de leeftijd van 9 en 14 dagen in 1986, 1985 en 1984, gemiddelde van de vier kwartalen. Gegevens ontleend aan de kwartaalrapportages van de GHT-laboratoria. (Het betreft per kwartaal de gegevens van  $\pm$  200 kinderen van elk van de 5 laboratoria)

Leeftijd	1986 cum %	1985 cum %	1984 cum %
Op de leeftijd van 9 dagen	74.8	75.9	72.2
Op de leeftijd van 14 dagen	88.0	88.0	85.7

Conclusie: Het percentage kinderen dat op de voorgeschreven leeftijd de eerste hielprik krijgt is nog slecht. Ook op de leeftijd van 14 dagen heeft nog geen 90% van de pasgeborenen de eerste screening ondergaan. Wat de leeftijd van 9 dagen betreft was er in 1985 duidelijk verbetering t.o.v. het voorgaande jaar. In vergelijking daarmee is er in 1986 enige achteruitgang. Op de leeftijd van 14 dagen is de verbetering die in 1985 plaatsvond gebleven.

### 3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In de twee voorgaande hoofdstukken van dit verslag werd nader ingegaan op het hielprikonderzoek. In dit hoofdstuk komt aan de orde de groep kinderen die met een dubieuze of positieve screeningsuitslag werden verwezen naar een kinderarts voor diagnostisch onderzoek, zoals bij het NIPG is gemeld en in het bestand is opgenomen.

De (provinciale en grootstedelijke) entadministraties zenden de kwartaalgegevens naar het NIPG. Alle, uit de screening voortkomende, verwijzingen naar de kinderarts worden per individu eveneens door de entadministraties aan het NIPG gemeld. De uitslagen van de diagnostische onderzoeken worden door de kinderartsen aan het NIPG gezonden. Bij het NIPG vindt koppeling van deze gegevens plaats, controle, verwerking, analyse en verslaglegging.

#### 3.1 Geregistreerde meldingen

Over het geboortjaar 1986 kwamen bij het NIPG van 742 kinderen meldingen binnen vanuit de entadministratie en/of kinderartsen.

De kwartaalcijfers van de entadministraties (zie hoofdstuk 2) meldden 735 verwijzingen over 1986. Gezien het feit dat laatstgenoemde gegevens werden verkregen via 60 kwartaallijsten uit 15 entadministraties is er een hoge mate van overeenstemming met het per individu gemelde totale aantal.

Tabel 8 toont de per individu binnengekomen meldingen per entadministratie van de woonplaats.

Tabel 8 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortejaar 1986, per entadministratie\* van de woonplaats

Regio-entadministratie	aantal meldingen
Groningen	28
Friesland	39
Drenthe	20
Overijssel	65
Gelderland	133
Utrecht	22
Noord-Holland, excl. Amsterdam	51
Amsterdam	38
Zuid-Holland, excl. Rotterdam	145
Rotterdam	43
Zeeland	11
Noord-Brabant	120
Limburg	24
Nederland	739
Buiten Nederland woonachtig	3
Totaal	742

\* in enkele gevallen werd geen melding ontvangen van de entadministratie maar van kinderarts of CHT-laboratorium.

De verschillen per regio tussen de per individu gemelden en de meldingen verkregen via de kwartaallijsten (zie tabel 5) kunnen voor een deel verklaard worden door overlijden, vertrokken, etc. Een andere oorzaak zou kunnen zijn de soms onduidelijke vraagstelling in de kwartaallijsten; de bijzondere regeling t.a.v. prematuren speelt daar ook in mee. Met de entadministraties zal overleg worden gepleegd over een aanpassing van de kwartaallijsten. Regelmatige terugkoppeling kan de (overigens geringe) discrepantie mogelijk nog iets verbeteren.

Van de 742 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 38 gevallen geen diagnose bij het NIPG bekend. Het betreft:

overlijden vóór diagnostisch onderzoek werd verricht	5
verder onderzoek geweigerd	2
onterecht verwezen volgens entadministratie	3
kinderarts verricht geen onderzoek i.v.m. prematuritas	5
na 2x rappèl aan kinderarts: geen antwoord	<u>23</u>
	38

Van de vijf kinderen die na screening en voor het diagnostisch onderzoek overleden zijn weinig gegevens bekend. Bij één kind was er een dubieuze T4-waarde en bij een ander een positieve TSH-waarde.

Van de twee kinderen waarbij verder onderzoek werd geweigerd was de screeningsuitslag één keer T4-positief en één keer T4-dubieus.

Bij de vijf prematuur geboren kinderen waarbij geen diagnostisch onderzoek werd verricht was de screeningsuitslag één keer een positieve T4- en vier keer een dubieuze T4-s.d.waarde.

Van de 23 kinderen waarvan geen bericht van de kinderarts werd ontvangen waren er 7 met een positieve T4-uitslag, 15 gevallen met een dubieuze T4 en één kind met een normale T4- maar met een dubieuze TSH-waarde. Er waren vier prematuren bij. Mogelijk is bij deze 4, evenals bij de 5 bovengenoemde prematuur geboren, geen onderzoek verricht.

Ten aanzien van de diagnoses worden de 742 meldingen besproken in hoofdstuk 4.

### 3.2 Onderzoek op volledigheid

Bij grootschalige projecten is het van belang onderzoek te verrichten naar de volledigheid van het gegevensbestand via een andere ingang, een z.g. ascertainmentbepaling.

Als controle was het in casu mogelijk de aantallen bij het NIPG gemelde zuigelingen met positieve T4- en met positieve TSH-screeningsuitslagen, die dus direct bij le hielprik werden verwezen (uitgezonderd voor de T4-uitslagen de prematuren), te vergelijken met de aantallen positieve T4- en TSH-bepalingen van de streeklaboratoria.

Geheel onafhankelijk zijn deze meldingen en bepalingen natuurlijk niet, daar de streeklaboratoria de uitslagen leveren aan de entadministraties, doch het is van belang na te gaan welk verlies op de weg van de 5 CHT-laboratoria naar de 13 entadministraties en vandaar (of soms via de kinderarts) naar het NIPG, zou kunnen zijn opgetreden.

Geheel dekkend kunnen beide gegevensbestanden niet zijn, daar het NIPG-bestand van 1986 alleen de bepalingen bevat van alle in 1986 geboren, en de CHT-laboratoria in de kwartaalrapportages melding maken van alle in 1986 verrichte bepalingen (en dus wél bevat de gegevens van zuigelin-

gen geboren eind december 1985 en niet die van hen geboren eind 1986); de verschillen zullen echter niet groot zijn.

Wat betreft de TSH-positieven is het aantal bij het NIPG gemelden in combinatie met T4-positief, T4-dubieus en T4-negatief 53, 15 en 17 (zie ook tabel 18). De som van deze combinaties uit de 4 kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria bedraagt respectievelijk 50, 16 en 16.

De overeenkomst ondersteunt de goede mate van volledigheid van de via de entadministraties (+ soms alleen van de kinderartsen) verkregen meldingen; het ascertainmentpercentage bedraagt 96%. Voor de positieve T4-waarden waren de aantallen niet te vergelijken, daar bij de verwijzing het prematuur geboren zijn een belangrijke rol speelde. Dit vormt zeker de voornaamste verklaring voor het gegeven dat bij de 742 bij het NIPG gemelde verwezenen met positieve T4-waarden de aantallen in combinatie met dubieuze resp. negatieve TSH 5 en 141 zijn, terwijl in de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria voor 1986 als zodanig 12 en 268 staan genoteerd. Op deze getallen wordt in hoofdstuk 5 (tabel 18b) nader teruggekomen.

### 3.3 Tijdsduren

In het vorig hoofdstuk werd aan de hand van de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria een overzicht gegeven van de leeftijden van het totaal aantal geborenen bij de eerste hielprik (zie tabel 7). Bij de populatie verwezen kinderen (742) was in 59 gevallen de datum van eerste hielprik onbekend. Van de overige 683 kregen 413 kinderen de eerste hielprik voor de 10e levensdag (60.5%) en 178 kinderen voor de 15e levensdag (cum. % 86). Met name de datum van eerste hielprik bij de populatie verwezenen verschilt van die van het totaal aantal geborenen als opgegeven door de CHT-laboratoria (tabel 7). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat bij de verwezen kinderen met in het algemeen lagere T4-waarden zich relatief meer prematuren bevinden en kinderen in algemeen slechte toestand, waardoor screening in deze groep iets later plaatsvindt dan in de niet-geselecteerde populatie.

De datum van een tweede hielprik was bij 380 van de 742 verwezenen bekend. De cumulatieve percentages op de leeftijd van 14 en 21 dagen waren respectievelijk 5% en 54%.

Bij veel zuigelingen treedt dus een aanzienlijk verdere vertraging op in het tijdpad naar het diagnostisch onderzoek.

Tabel 9 toont van de populatie verwezen kinderen de leeftijdsverdeling bij het eerste diagnostisch onderzoek. Van 111 kinderen was geen datum van eerste diagnostisch onderzoek bekend, van 48 kinderen was geen datum van eerste of tweede hielprik bekend.

Tabel 9 Leeftijden bij eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen (n=583) over het geboortjaar 1986

leeftijd in dagen	bij het eerste diagnostisch onderzoek		hiervan verwezen na:			
	n	cum %	eerste hielprik		tweede hielprik	
			n	cum%	n	cum%
0 - 13 dagen	27	4.6	26	9.4	1	0.3
14 - 20 dagen	122	25.5	105	47.3	17	5.9
21 - 27 dagen	147	50.8	64	70.4	83	33.0
28 - 41 dagen	210	86.8	53	89.5	157	84.3
42 - 55 dagen	49	95.2	18	96.0	31	94.4
≥ 56 dagen	28	100	11	100	17	100
	583		277		306	

Conclusie: Het diagnostisch onderzoek bij de op grond van de screening verwezen kinderen vindt evenals in voorgaande jaren in een laat stadium plaats: op de leeftijd van 21 dagen is slechts 25% van de verwezenen voor eerste diagnostisch onderzoek verschenen, van degenen die direct na de hielprik reeds werden verwezen was dit nog geen 50%.

Op de leeftijd van 28 dagen zijn de cumulatieve percentages voor de gehele groep slechts 50%, bij de grote groep die na een tweede hielprik werd verwezen slechts 33%.

Mogelijk dat het relatief hoge percentage fout-positieven, met de gering geschatte kans op de aandoening, bij het delay een rol speelt.

## 4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand per 1 juli 1987 verzamelde gegevens van de 742 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 4 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT		62
• TBG-deficiëntie	1	
PASSAGERE CHT		28
• TBG-deficiëntie	0	
GEEN CHT		614
• TBG-deficiëntie	78	
GEEN DIAGNOSE		38
		—
		742

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (4.1 - 4.4). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (4.5). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnosen naar regio van entadministratie (4.6).

4.1 Permanente CHT (zie tabel 10)*Definitie*

CHT waarbij permanent therapie van schildklierhormoon geïndiceerd wordt geacht, wordt onderscheiden van 'passagère CHT' waarbij, indien al medicatie wordt gegeven, die tijdelijk is.

Bij diverse kinderen is niet te voorzien in hoeverre de CHT permanent zal zijn of passagère zal blijken. Zo is bij casus A-45 (zie tabel 10) het organificatiedefect zo partiëel dat tijdelijk staken van de therapie op de leeftijd van één jaar wordt overwogen. Bij enkele kinderen met secundaire/tertiaire CHT (tabel 10, A-46 en A-48) is het mogelijk dat de

in geringe mate tekort schietende hypofyse/hypothalamusfunctie zich herstelt, in welk geval het karakter passagère zal zijn geworden.

Een grens van één jaar wordt bij het onderscheid tussen permanente en passagère CHT gehanteerd. Deze grens is arbitrair. Het is mogelijk de grens naar een later stadium te verleggen, b.v. naar het 4e-5e jaar. Als op laatstgenoemde leeftijd bij de kinderen met CHT de diagnose wordt geverifieerd (z.g. 3e meetpunt; zie bijlage), kunnen grenzen als tussen permanent en passagère nog nader worden bepaald.

Bij alle kinderen die als permanente CHT worden geklassificeerd werd behandeling van schildklierhormoon geïndiceerd geacht gedurende tenminste één jaar, ófwel, bij de 4 overleden kinderen (tabel 10, A-2, A-12, A-44 en A-60), tot het overlijden.

In tabel 10 wordt van alle 62 kinderen met 'permanente CHT' vermeld: geslacht, leeftijd, T4- en TSH-waarde bij de screening en bij de diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij de diagnostisch onderzoek, en de leeftijd van de behandeling.

Voorts de *subclassificatie*, voor zover bekend bij de behandelend kinderarts en doorgegeven aan het NIPG, vaak via een copie van de ontslagbrief. In diverse gevallen werd de subclassificatie ontleend aan onderzoek in één van de kinderendocrinologische centra, met name in Amsterdam (Laboratorium Experimentele Endocrinologie, waarheen volgens protocol als regel bloed en urine worden verzonden; Adviescommissie CHT, Werkmap, 2e uitgave 1986). (In de toekomst zal ten behoeve van de rapportage in april van het jaar volgend op het geboortjaar meer systematisch de subclassificatie worden nagevraagd; z.g. 2e meetpunt, zie bijlage. Uit het onderzoek 'Vervolgdiagnostiek van CHT-patiënten op de leeftijd van 2-3 jaar' (T. Vulsma; cohort 1981 en 1982) blijkt hoe de diagnostische subclassificering in de loop der jaren nog kan wijzigen. Op de leeftijd van 4-5 jaar zal daartoe in de toekomst bij CHT-patiënten wederom de diagnose naar nadere aetiologie worden geverifieerd; 3e meetpunt; zie bijlage. De diagnostische conclusies zijn van belang bij de evaluatie van het effect van de screening en ten aanzien van eventuele wijziging van de screeningsmethodiek, hoofdstuk 5).



Tabel 10 Permanente CHT

		le screening			le diagn. onderzoek				le beh.	Diagnostische conclusie	
gesl	NIPG	lft	T4	TSH	lft	klin**	T4***	TSH	lft		
A. m/v	regnr.	dg	-sd	µE/ pons	dg	sympt.	nmol/l	mE/l	dg		
1.	v	6274	8	5.4	5.00	16	+	13.0	350.0	23	Primair; agenesie
2.	m	6222	9	5.2	5.70	15	-	5.00	500.0	15	Primair; agenesie † *
3.	v	6591	8	5.1	1.55	18	+	29.0	75.0	20	Primair; agenesie
4.	m	5631	7	5.0	1.36	13	+	5.0	250.0	13	Primair;
5.	v	5584	8	4.9	10.00	16	+	6.0	500.0	17	Primair; agenesie
6.	m	6351	6	4.6	10.00	15	+	20.0	500.0	16	Primair; ectopie
7.	v	6614	8	4.6	1.85	12	+	14.0	130.0	15	Primair; agenesie
8.	m	6657	8	4.5	1.41	15	+	0	60.0	17	Primair; agenesie
9.	m	6258	7	4.4	0.85	12	+	18.0	263.0	12	Primair; org.defect
10.	v	6334	8	4.4	1.40	12	+	13.0	200.0	16	Primair; agenesie
11.	m	6412	7	4.4	10.79	12	+	14.0	567.0	21	Primair; ectopie
12.	m	6444	15	4.4	•	33	-	38.0	2.7	33	Geen classificatie † *
13.	m	6639	7	4.4	1.07	13	+	15.0	300.0	20	Primair; agenesie
14.	m	6325	6	4.3	1.07	11	++	0	60.0	14	Primair; agenesie
15.	v	6669	6	4.3	2.00	17	+	19.0	200.0	18	Primair; agenesie
16.	v	6683	6	4.3	1.14	14	+	2.0	360.0	20	Primair;
17.	v	6127	6	4.2	4.50	20	•	4.3	650.0	26	Primair;
18.	m	6021	8	4.1	0.75	14	+	19.0	88.0	16	Primair; agenesie
19.	m	6472	10	4.0	0.54	18	+	31.0	50.0	29	Primair; dysh.genese
20.	v	6554	7	4.0	0.89	13	+	42.0	60.0	14	Primair; agenesie
21.	v	6558	8	4.0	1.40	22	+	20.0	20.0	35	Primair; agenesie
22.	m	6651	8	4.0	1.44	24	+	10.0	655.0	27	Primair;
23.	m	6312	10	3.9	0.54	21	-	1.1	25.0	22	Primair;
24.	v	6469	6	3.9	1.33	24	-	13.0	254.0	27	Primair; org.defect
25.	v	6489	7	3.9	1.51	16	+	13.0	254.0	16	Primair; agenesie
26.	v	6546	9	3.9	5.10	17	-	0	210.0	36	Primair; agenesie
27.	v	6572	14	3.8	0.54	25	+	23.0	60.0	25	Primair;
28.	m	6388	8	3.7	0.04	14	+	28.0	3.4	22	Geen classificatie *
29.	v	6499	10	3.7	1.46	18	-	71.0	317.0	24	Primair;
30.	m	6548	8	3.7	0.97	15	-	38.0	60.0	18	Primair; Tg-syn.defect
31.	v	6337	7	3.6	1.45	16	-	50.0	30.0	17	Primair; agenesie
32.	v	6309	7	3.6	1.16	13	+	32.5	300.0	14	Primair; agenesie
33.	m	6092	7	3.5	0.76	9	-	70.0	60.0	16	Primair; ectopie
34.	v	6160	8	3.4	1.18	16	-	64.0	550.0	30	Primair;
35.	v	6517	15	3.3	0.84	22	+	52.0	50.0	24	Primair; ectopie
36.	v	6547	9	3.3	5.80	21	-	64.0	48.0	29	Primair; ectopie
37.	m	6628	9	3.3	2.33	11	-	57.0	250.0	12	Primair; ectopie
38.	v	6076	6	3.3	0.70	10	-	31.0	328.9	17	Primair; Tg-syn.defect
39.	v	6121	6	3.2	2.75	16	-	3.0	600.0	22	Primair; ectopie
40.	v	6474	8	3.2	0.54	11	+	32.0	50.0	11	Primair; ectopie
41.	v	6018	9	3.1	0.87	16	-	86.0	141.0	28	Primair;

vervolg Tabel 10 Permanente GHT

	le screening				le diagn. onderzoek				le beh. Diagnostische conclusie		
	gesl	NIPG regnr.	lft dg	T4 -sd	TSH $\mu$ E/ pons	lft dg	klin** sympt.	T4*** nmol/l	TSH mE/l	lft dg	
42. v	6673	7	3.1	0.04	16	+	80.0	2.8	53	Secundair/tertiair	*
43. m	6167	8	3.0	1.10	12	-	•	449.0	13	Primair; ectopie	
44. v	6674	8	3.0	0.04	19	-	•	6.1	28	Geen classificatie	+ *
45. m	6386	9	3.0	0.74	18	+	60.0	209.0	19	Primair; org.defect	*
46. m	6487	13	2.9	0.02	23	-	65.0	1.8	65	Secundair/tertiair	*
47. m	6440	11	2.8	0.48	21	-	60.0	345.0	23	Primair; ectopie	
48. m	6031	20	2.8	0.03	34	-	77.0	2.8	64	Secundair; tertiair	*
49. v	6080	10	2.8	2.90	28	-	88.0	140.0	52	Primair; ectopie	
50. v	6122	6	2.7	1.79	15	-	49.0	403.0	22	Primair; ectopie	
51. v	6230	10	2.7	1.70	21	-	92.0	44.0	56	Primair; ectopie	
52. m	6347	9	2.6	0.72	19	-	106.0	153.6	55	Primair; ectopie	
53. v	6382	7	2.5	0.72	20	-	166.0	50.0	153	Primair; ectopie	
54. m	6204	•	2.4	0.08	25	+	31.0	48.0	26	Primair; agenesie?	*
55. m	6317	7	2.4	1.34	30	-	60.0	232.0	58	Primair;	
56. v	6383	6	2.4	0.54	18	-	102.0	75.0	19	Primair;	
57. v	6141	7	2.1	0.50	27	-	70.0	220.0	39	Primair; ectopie	
58. v	6413	6	1.8	1.02	19	+	115.0	143.9	23	Primair; ectopie	
59. v	6266	16	1.5	0.21	30	-	•	20.0	85	Primair; ectopie	
60. v	6043	17	1.4	0.14	51	-	28.0	182.0	56	Geen classificatie	+ *
61. v	5630	7	1.1	0.24	16	-	149.0	33.6	161	Primair; hypoplasie	
62. m	6259	9	0.9	0.21	21	-	146.0	55.0	22	Primair; ectopie	

\* Nadere gegevens in de tekst

\*\* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = geringe verschijnselen

++ = duidelijke verschijnselen

\*\*\* Bij diverse (hoge) TSH-waarden dient het teken > (meer dan), bij diverse (lage) T4-waarden < (kleiner dan) vermeld

• Niet bepaald.

Alvorens op de diverse subgroepen van permanente CHT nader wordt ingegaan volgt eerst een korte bespreking van de incidentie, de man/vrouw-ratio, T4- en TSH-waarden, TBG-waarden, het tijdpad van deze zuigelingen en de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek bij de kinderarts.

#### *Incidentie*

Het aantal nieuwe gevallen van permanente CHT in 1986 is 62, d.i. 1:3.000 levendgeborenen. Dit is in overeenstemming met voorgaande jaren in Nederland en met getallen uit Europa en Noord-Amerika.

#### *Man/vrouw-ratio*

Het betreft 26 jongetjes en 36 meisjes: man/vrouw-ratio 0.72. Het overwegen van het vrouwelijk geslacht wordt in het algemeen hierbij beschreven, soms in nog sterkere mate.

#### *T4- en TSH-waarden*

De casussen zijn gerangschikt naar hoogte van de T4-waarden bij screening. Het is duidelijk dat bij de eerste  $\pm$  30 gevallen, met waarden van minder dan  $-3.5$  s.d. en diagnostische T4-waarden van minder dan 10 nmol/l, vaak het geheel ontbreken van de schildklier wordt gemeld (agenesie/athyreose).

Bij de laatste  $\pm$  30 overwegen de ectopieën, waarbij op de screeningsleeftijd vaak nog redelijk thyroxine wordt gecompenseerd door het harder werkende hypofyse/hypothalamussysteem.

Bij diverse ectopieën gaven de diagnostische totaal T4-waarden geen en de T4-screeningswaarden nauwelijks aanwijzing voor beginnende dysfunctie van de schildklier: A-49, A-51, A-52, A-53, A-57, A-58 en A-62. Ook bij A-29, A-33, A-41, A-56 en A-61, alle met primaire CHT, lieten de diagnostische totaal T4-waarden en ten dele ook de screeningswaarden in de steek. TSH-bepaling, zowel bij screening als, vooral, bij diagnostisch onderzoek, blijkt bij de vroege opsporing ervan op de vermelde leeftijden wel significantief.

TSH-waarden, zowel bij screening als bij diagnostisch onderzoek, lieten per definitie bij de als secundair/ tertiair geclassificeerde CHT-patiënten in de steek en voorts bij enkele van de niet te classificeren vormen (A-12, A-28 en A-44). Bij alle gevallen van primaire CHT wezen

zowel de TSH-screeningswaarden, als de diagnostische TSH-waarden op de genoemde leeftijden duidelijk in die richting. De enige uitzondering betreft de 1e screeningswaarde van casus A-54; bespreking hiervan volgt.

Bij 58 van de 62 kinderen was de indicatie tot verwijzing direct na de eerste hielprik, veelal op grond van zowel positieve T4- als positieve TSH-screeningswaarde. Bij 4 kinderen (A-46, A-48, A-54 en A-60) was de eerste hielprik 'dubieus' en was een tweede hielprik geïndiceerd; deze worden hierna besproken, met ook vermelding van de 2e screeningswaarden.

#### *TBG-waarden*

Op TBG-deficiëntie wordt hierna onder 4.3.1 nader ingegaan. In dit verband zij vermeld dat bij 28 van de 62 kinderen met permanente CHT TBG-bepalingen zijn verricht (11 maal TBG en 17 maal T3-harsopname), alle met normale uitslag, behalve bij A-28; deze wordt hierna onder de subgroep 'geen classificatie' nader besproken.

#### *Tijdpad*

De *leeftijd bij 1e hielprik* wijkt weinig af van die in de gehele populatie; de cumulatieve percentages van deelname waren op de leeftijd van 9 en 14 dagen resp. 77.0 en 90.2% (zie tabel 7).

De *leeftijd bij 1e diagnostisch onderzoek* bedraagt op de leeftijd van 14 dagen ruim 27%, op de leeftijd van 21 dagen ruim 77% en op 28 dagen 92% (cumulatieve percentages). Dit is aanzienlijk vroeger dan bij die van de gehele groep verwezenen (zie tabel 9), als gevolg van de sterk verhoogde TSH- en verlaagde T4-screeningswaarden bij de meeste kinderen. Gezien die duidelijk afwijkende waarden had een nog vroeger tijdstip van diagnostisch onderzoek verwacht mogen worden. Bij deze gevallen met waarden die duidelijk wijzen op grote kans op pathologie dient alerter door de artsen, de geneeskundige van de provinciale entadministratie in interactie met huisarts en kinderarts, te worden gehandeld. Juist voor die kinderen is het gehele screeningsgebeuren bedoeld.

De *leeftijd van 1e behandeling* is in de meeste gevallen dezelfde of enkele dagen meer dan die van het eerste diagnostisch onderzoek, vooral in het eerste deel van de in tabel A vermelde kinderen. Bij diversen was het interval beduidend langer: bij 14 patiënten meer dan 10 dagen, bij 6

meer dan 30 dagen. Het betrof voornamelijk de hiervoor genoemde gevallen met (nog) normale T4-waarden in het serum bij de eerste diagnostische onderzoeken. Bij één patiënt (A-14) werd met behandeling gestart vóór de uitslag van de screening bekend was, op grond van het klinische beeld. Zeker is de behandeling als gevolg van de screening sterk vervroegd, hetgeen de bedoeling was (zie Klein et al., 1972). Werd in 1972 t/m 1974 slechts 20% van de 30 jaarlijkse gevallen van (klinisch significante) CHT vóór de leeftijd van 28 dagen behandeld (De Jonge, 1977), in 1986 is dit cumulatief percentage voor alle 62 gevallen 71%, en voor de 55 kinderen met primaire CHT 76%. Op de leeftijd van 2 maanden zijn deze percentages respectievelijk 36% (1972-1974) en 92 resp. 95% in 1986. De verwachting van De Jonge in 1977, "dat dit percentage op de leeftijd van een maand tot 100% zal stijgen" is niet in vervulling gegaan.

#### *Klinische symptomatologie*

Op de vraag bij het eerste diagnostisch onderzoek naar 'verschijnselen van CHT: nee/ja, welke' wordt vooral bij de eerste ± 20-30 gevallen bevestigend geantwoord. Bij allen werden de symptomen als 'gering' vermeld, behoudens bij casus A-14 (reg.nr. 6325), waarbij het beeld duidelijk klinisch manifest was toen de kinderarts het zag, en reeds vóór het bekend worden van de screeningsuitslag met therapie werd gestart.

Het meest werden als verschijnselen gemeld: geprolongeerde icterus, slecht drinken, navelbreuk, macroglossie en obstipatie.

#### *Subgroepen*

Van de 62 kinderen met permanente CHT was per 1 juli 1987 de volgende subclassificatie mogelijk:

Tabel 11 Permanente CHT met subclassificatie per 1.7.1987

PRIMAIRE CHT		55
- aanlegstoornis	38	
• agenesie	18	
• ectopie	19	
• hypoplasie	1	
- dyshormonogenese	6	
• organificatiedefect	3	
• Tg-synthesedefect	2	
• onbekend	1	
- (nog) onbekend	11	
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT		3
GEEN CLASSIFICATIE		4
		<u>62</u>

Op de diverse subgroepen wordt hierna nader ingegaan.

#### 4.1.1 Primaire CHT

Primaire CHT is vooral te onderscheiden in stoornis in de aanleg van de schildklier en stoornis in de hormoonstofwisseling.

##### *Aanlegstoornis*

Bij de primaire CHT is veruit de grootste groep die van een stoornis in de aanleg van de schildklier: thans 38 gevallen, in de toekomst waarschijnlijk vermeerderd met diversen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

Ten aanzien van de twee meest voorkomende subgroepen: agenesie (athyreo-se) en ectopie (vooral sublinguaal) werd bij de bespreking van de T4- en TSH-waarden het verschil in graad van neonatale functiestoornis tussen beide reeds besproken. De stoornis is niet erfelijk. De bevindingen van (mede) Nederlandse onderzoekers dat bij zuigelingen met deze aanlegstoornissen en bij hun moeders immuun-antistoffen worden gevonden die die groei van de schildklier blokkeren (TGII) geven een grote impuls tot meer aetiologisch en preventief onderzoek in deze (v.d. Gaag, Drexhage et al., 1985). Inventarisaties als deze zijn daarvoor onontbeerlijk.

De diagnostische conclusies agenesie versus ectopie zijn niet absoluut; vooral bij scintigrafie met technetium kan ectopisch schildklierweefsel

gemist worden. Van twee gevallen met resp. zeker agenesie en waarschijnlijk agenesie worden nadere bijzonderheden vermeld:

A-2 (reg.nr. 6222): m., geb.gewicht 2170 g.; termijn 38 wk. Wegens foetale nood per S.C. geboren; hydramnion.

Multipele afwijkingen: oesofagusatresie met fistel (spoedig geopereerd), schisis van het palatum molle, beiderzijds corneatroebeling en iriscolobomen. Als diagnose werd gesteld CHARGE-syndroom.

Vanaf het begin respiratoire moeilijkheden. Bijna 2 maanden oud overleden door pulmonale oorzaak. Bij obductie werd naast genoemde afwijkingen een abnormale bouw van de longvaten gevonden en (nog) een oesofageotracheale fistel; de diagnose aplasie van de schildklier werd bevestigd.

A-54 (reg.nr. 6204): m., geb.gewicht 3480 g.; termijn 40 wk. Trisomie 21 en groot A.V.-kanaal (op leeftijd van  $\pm \frac{1}{2}$  jaar geopereerd), met apathie en bewegingsarmoede.

Opvallend zijn de weinig gestoorde waarden bij 1e screening (T4 -2.4 s.d., dubieus; TSH 0.08  $\mu$ E/pons, negatief) en de op pathologie wijzende waarden bij 2e hielprik onderzoek (resp. -3.5 d.s. en 1.1  $\mu$ E/pons) en bij diagnostisch onderzoek. Het kind was ten tijde van deze onderzoeken in slechte toestand. Gezien de bevindingen bij echoscopisch onderzoek ter plaatse werd geen schildklierweefsel aangetoond - betreft het waarschijnlijk een agenesie. Daar de interpretatie van het al of niet ontbreken van een dun schilletje schildklierweefsel bij een zuigeling echoscopisch moeilijk is, is de diagnose echter niet zeker. Op deze casus wordt in hoofdstuk 5 (T4/TSH-methodiek) teruggekomen.

#### *Dyshormonogenese*

Bij 6 kinderen werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden. Het zijn slechts enkele van de vele verschillende typen dyshormonogenese die door de screeningsprogramma's en de daarop inspelende biochemische technieken worden gevonden. Subclassificatie vond bij diverse patiënten reeds in een vroeg stadium plaats, dank zij de advisering in deze door de Landelijke Advies Commissie CHT, via de Werkmap voor kinderartsen (2e uitgave, 1986), ook mondeling of schriftelijk aangevuld. Dit laatste met name ook vanuit de Werkgroep Experimentele Endocrinologie van het AMC, mede in het kader van het project 'Vervolgdiagnostiek' (T. Vulsma). Het belang van het stellen van de oorzakelijke

diagnose is vooral het erfelijkheidsadvies aan de ouders. De meeste vormen van dyshormonogenese zijn familiair. Veelal is de wijze van overerving autosomaal recessief, waarbij in één gezin de kans op een volgend kind met de aandoening steeds 25% bedraagt; ook andere wijzen van overerving doen zich hierbij voor.

Bij A-38 (reg.nr. 6076) met een Tg-synthesedefect bleek het 15 maanden oudere broertje eveneens dit defect te hebben als oorzaak van zijn CHT. Indien eerder subclassificatie had plaatsgevonden hadden de ouders meer bewust gezinsplanning kunnen verrichten.

Bij A-45 (reg.nr. 6386) was het organificatiedefect zo partiëel, blijkens Tg-spiegel en blijkens behoefte aan substitutie van schildklierhormoon, dat tijdelijk stoppen van de medicatie op de leeftijd van 1 jaar wordt overwogen.

Familiaire dyshormonogenese maakt  $\pm$  15% uit van de gevallen van CHT die met de screeningsprogramma's in de USA worden gevonden (Fisher et al., 1979). Het getal van 6 van de 43 gevallen van CHT met bekende subclassificatie thans in Nederland komt daarmee overeen.

#### 4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Deze subgroep betreft 3 kinderen, één met duidelijke, twee met geringe tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie. Bij alle drie werd in (overleg met) een universitair centrum besloten tot meer dan een jaar behandeling met schildklierhormoon:

A-42 (reg.nr. 6673). Duidelijke stoornis betreffende groeihormoon, thyroxine en cortisol door onbekende oorzaak. Geen TBG-deficiëntie. Opmerkelijk zijn de normale serologische schildklierwaarden bij le diagnostisch onderzoek. De indicatie tot doorverwijzing naar een universitair centrum werd mede bepaald door de algemene hypotonie van het kind en de neiging tot hypothermie.

A-46 (reg.nr. 6487). Geringe hypofysair/hypothalame functiestoornis, vooral de schildklier betreffend, door onbekende oorzaak. Geen klinische



symptomen van hypothyreoïdie. 2e screeningswaarden: T4 -3.3 s.d.; TSH 0.01  $\mu$ E/pons. TBG-gehalte normaal.

A-48 (reg.nr. 6031). Geringe hypofysair/hypothalame functiestoornissen (T4 en cortisol), door onbekende oorzaak. Geen klinische symptomen. 2e screeningswaarden: T4 -3.2 s.d.; TSH 0.02  $\mu$ E/pons. Geen TBG-deficiëntie.

Bij alle 3 zuigelingen waren bij het 1e diagnostisch onderzoek niet alleen de TSH-waarden normaal, doch waren ook de T-4 waarden normaal of slechts in geringe mate verlaagd (waarbij een TBG-deficiëntie werd uitgesloten). Het betrekkelijke verschil, nl. een gradueel verschil in behandelingsduur, bij deze secundaire/tertiaire vormen van permanente CHT, met vormen van 'passagère CHT' werd in het begin van dit hoofdstuk reeds genoemd: zie hierna ook casus B-20 onder 4.2. (Dit betrof een zuigeling met geringe hypofysaire/hypothalame functiestoornis (verlaagd T4 en verlaagd nuchter cortisol) door onbekende oorzaak. Zij werd tot 'passagère CHT' gerekend omdat de genoemde waarden bij poliklinisch vervolgonderzoek van het universitaire centrum normaal werden. Ook bij die zuigeling werd onderzoek verricht als gevolg van een positieve screeningsuitslag op CHT).

#### 4.1.3 Geen classificatie

Het betreft 4 kinderen waarvan 3 met multipele congenitale afwijkingen van ernstige aard. Alle 3 overleden vóór de leeftijd van 3 maanden en bij alle 3 werd tot hun dood behandeling van schildklierhormoon nodig geacht. Eén van hen had een athyreose, de 2 anderen zijn het best tot z.g. non-thyroidal illness (NTI) te rekenen, waarbij slechte algemene toestand en stress waarschijnlijk de voornaamste factoren zijn van verminderd functioneren en reguleren van de schildklier.

De 4e patiënt past meer in de groep secundaire/tertiaire CHT. Duidelijke functiestoornissen in dit opzicht werden echter daarbij niet vastgelegd. Alle 4 kinderen werden geobserveerd in een universitair centrum.

A-12 (reg.nr. 6444). Prematuur geboren (1130 g.; termijn 30 wk.). Multipele afwijkingen: oesofagusatresie, tracheostenose, ASD en VSD, blokwerfels, bronchopulmonale dysplasie. Overleden op leeftijd van bijna 3

maanden, na correctie van het corvitium; bij sectie aan de schildklier geen afwijkingen.

A-44 (reg.nr. 6674). Dysmatuur geboren (1560 g.; termijn 38 2/7 wk.). Multipele afwijkingen: ASD en VSD; mandibulaire retrognathie. Karyogram: trisomie 18.

Vooraf op grond van de FT4-waarde van 7.4 pmol/l werd medicatie van schildklierhormoon voorgeschreven. Het meest werd gedacht aan Non Thyroidal Illness. Spoedig hierna is het kind overleden, 28 dagen oud; er is geen obductie verricht.

A-60 (reg.nr. 6043). A terme geboren (2880 g.; termijn 37 4/7 wk.). Multipele afwijkingen: anusatresie, sacrale myelomeningocele, ectopia cloacae. Karyogram: geen afwijkingen. Laboratoriumbepalingen wijzen niet op een schildklierdysgonadose. 2e screeningswaarde: T4 -3.1 s.d.; TSH 1.64  $\mu$ E/pons.

Overleden op leeftijd van bijna 3 maanden; bij sectie macroscopisch en microscopisch aan de schildklier geen afwijkingen.

A-28 (reg.nr. 6388). A terme geboren (2880 g.; 36 5/7 wk.). Bij algemeen onderzoek geen afwijkingen. Bij laboratoriumonderzoek geen aanwijzingen voor een subclassificatie van primaire CHT of voor hypofysair/hypothalamische dysfunctie. Matige TBG-deficiëntie (T3-harsopname 56%), die de hypothyroxinemie ten dele kan verklaren. De behoefte reeds meer dan een jaar aan schildklierhormoonsubstitutie is in het universitaire centrum niet te verklaren. Men beschouwt het als een atypische casus. (PKU-screening was aanvankelijk ook positief: fenylalanine 0.60 mmol/l; de diagnose PKU of HPA werd niet bevestigd).

#### 4.2 Passagère CHT (zie tabel 13)

Onder passagère CHT wordt verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij *diagnostisch* onderzoek, die aanwezig is in de neonatale periode en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd ( $\leq 70$  nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie) en/of de TSH-waarde verhoogd ( $\geq 10$  mE/l) geweest. Als maat voor TBG-

deficoëntie geldt een serologische TBG-waarde van  $\leq 15$  mg/l, of een T3-harsopname van  $\leq 80\%$  (zie paragraaf 4.3.1).

Indien bij *screening* een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle 742 verwezenen is dat het geval en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dat niet op CHT te berusten, is dat per definitie geen passagère CHT geweest, doch wordt van *fout-positieven* gesproken.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezenen serologisch verkregen laboratoriumwaarden passend bij verminderde functie/regulatie van de schildklier. De schildklierregulatie hangt voor een groot deel samen met de rijping van het individu, in casu van die van het hypothalamus/hypofyse/schildkliersysteem van de pasgeborene. Deze staat onder invloed van uitwendige omstandigheden als ziekte/stress, overmaat of tekort aan jodium en andere. Waarschijnlijk zijn kinderen in hun eerste levensmaanden vatbaarder daarvoor dan later in het leven; bij prematuren spelen genoemde factoren althans een grotere rol dan bij à terme geboren.

Passagère CHT kan door de toepassing van de gebruikelijke laboratoriumbepalingen gedifferentieerd worden naar *alleen* tijdelijk verlaagd T4 (passagère hypothyroxinemie), *alleen* tijdelijk verhoogd TSH (passagère hyperthyreotropinemie) en tijdelijke verlaging resp. verhoging van beiden (passagère primaire hypothyreoïdie). De voornaamste kenmerken wat betreft serumwaarden en oorzakelijke factoren van deze vooral bij prematuren optredende passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie, worden weergegeven in de volgende tabel van Delange e.a. (1985).

Tabel 12 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

Stoornissen	Serumwaarden		Aetiologie
	T4	TSH	
Passagère hypothyroxinemie	↓	N	onrijpheid van de hypothalamus/hypofyse/schildklier
Passagère hyperthyreotropinemie	N	↑	foute TSH-methodiek, jodiumovermaat, jodium-deficiëntie, idiopathisch
Passagère primaire hypothyreoïdie	↓	↑	therapie van thyreostatica bij de moeder, jodiumovermaat, jodiumdeficiëntie, immunologische factoren, idiopathisch

Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Ook de verschillen tussen passagère CHT en permanente CHT kunnen gering zijn en soms alleen berusten op een verschil in graad; in dit verband worden met name genoemd de kinderen met permanente CHT van de subgroepen 'geen classificatie', en 'secundaire/tertiaire CHT'.

In tabel 13 staan de 28 gevallen van passagère CHT vermeld. De gevallen van passagère primaire hypothyreoïdie en van passagère hyperthyreotropinemie staan gerangschikt naar de hoogte van de TSH-spiegel in het bloed, die van passagère hypothyroxinemie naar T4-waarde. De laatste subgroep is ook onderscheiden naar wel- of niet-prematuren.

Veel klinische bijzonderheden, b.v. naar jodiumgebruik en naar mogelijke immunologische bepalingen, zijn de rapporteurs in het kader van dit rapport niet volledig nagegaan. Het was hen thans te doen om te inventariseren wat als gevolg van de landelijke screening als 'passagère CHT' kan worden geklassificeerd. Op grond van inventarisatie is diepergaand onderzoek en vergelijking tussen de jaren mogelijk. Passagère CHT is een belangrijke groep omdat bij deze kinderen, veelal als gevolg van de screening, veel diagnostisch onderzoek wordt verricht met het oog op al of niet geïndiceerde hormoonbehandeling.

Tabel 13 Passagère CHT

B. m/v	NIPG gesl regnr.	geb.gew. g	zwang. duur wk	le scrn.		le diagn.onderz.			Behandeling v. schildkl.horm. geen/wel, aantal dagen	Duur vd passagère CHT
				T4 -sd	TSH mE/ pons	T4 nmol/l	TSH** mE/l	TBG*** mg/l		
<i>Passagère primaire hypothyreoïdie:</i>										
1. m	6055	1400	33	1.7	1.00	58	12.31	• <sup>3)</sup>	geen	< 26 dg.
2. v	6565	1240	30	3.8	0.19	70	15.40	27.0	geen	< 35 dg.*
3. v	6354	4170	36	3.5	0.80	39	20.00	•	wel, 235 dg	<235 dg.*
4. m	6561	3420	?	3.9	0.36	45	48.00	31.0	wel, 14 dg	< 34 dg.*
5. v	6015	1670	37	2.2	0.10	18	50.00	N	geen	< 42 dg.*
<i>Passagère hyperthyreotropinemie:</i>										
6. v	6082	2850	40	2.3	0.02	144	10.10	• <sup>2)</sup>	geen	< 45 dg.
7. m	6039	2700	?	3.3	•	146	11.00	N <sup>2)</sup>	geen	•
8. m	6659	3310	39	2.2	0.07	109	15.10	•	geen	< 58 dg.
9. m	6306	3200	42	1.0	0.10	165	18.20	20.4	geen	•
10. m	6106	3250	40	1.1	0.15	•	19.00	•	geen	< 63 dg.
11. v	6133	3800	38	1.4	0.33	104	33.00	•	geen	< 50 dg.
12. v	6550	3340	40	0.9	0.14	90	72.00	•	wel, 9 dg.	< 40 dg.*
13. v	6355	3020	40	1.2	0.10	77	99.00	N	geen	< 33 dg.*
14. m	6136	1800	38	3.1	0.14	138	100.00	35.0	wel, 6 dg.	< 22 dg.*
<i>Passagère hypothyroxinemie:</i>										
<i>Prematuren (en hielprik na 9e dag)</i>										
15. m	6454	1120	27	2.4	0.05	30	1.50	27.3	geen	< 31 dg.
16. m	6582	1580	29	3.0	0.02	48	2.40	N	geen	< 44 dg.*
17. m	6343	1155	32	2.9	0.04	65	6.30	23.0	geen	< 29 dg.
18. v	6152	1420	34	3.3	•	69	6.40	N	geen	< 70 dg.
<i>Niet prematuren:</i>										
19. v	6887	•	•	2.8	0.06	36	0.80	18.0	geen	< 10 dg.
20. v	6012	3470	39	2.4	0.04	50	2.20	N	geen	< 85 dg.*
21. m	6081	2440	40	3.5	0.02	53	3.50	17.0	geen	?
22. m	6093	2450	40	2.5	0.04	55	2.20	19.0	geen	?
23. m	6381	1240	37	3.3	0.04	58	1.90	18.0	geen	< 3 mnd.*
24. m	6609	2940	40	2.1	0.03	62	3.00	22.0	geen	?
25. m	6319	2580	35	2.6	0.04	63	2.70	N	geen	?
26. m	6068	3000	39	2.5	0.02	69	3.90	N	geen	< 85 dg.
27. v	6371	3830	40	2.3	0.01	70	4.30	17	geen	?
28. v	6616	3150	40	2.5	0.02	70	2.40	N	geen	?

\* nadere gegevens in de tekst

\*\* bij sommige hoge waarden kan worden gelezen &gt; (meer dan)

\*\*\* ofwel T3-harsopname N (normaal)

• niet bepaald

## 4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 13 B 1-5)

Deze subgroep bevat 5 kinderen waarvan 2 duidelijk prematuur en één dysmatuur werd geboren. Twee kinderen waren aan jodium blootgesteld geweest, van één kind gebruikte de moeder thyrostatica, bij twee waren geen oorzakelijke factoren bekend. Twee kinderen kregen therapie, gedurende resp. 2 weken en 7½ maand. Van 4 casussen zijn nadere bijzonderheden bekend:

B-2 (reg.nr. 6565): v., geb.gewicht 1240 g.; termijn 30 wk.

Aanwijzingen voor jodiumexpositie. De maternale huid werd geïodeerd wegens Sectio Caesarea, de navelstomp in verband met het gebruik van een navelcatheter. Het bewijs van verhoogde jodiumexcretie werd in urine van het kind, toen het een maand oud was, niet (meer) geleverd.

B-3 (reg.nr. 6354): v., geb.gewicht 4170 g.; termijn 36 wk.

Moeder diabetes. Na geboorte in slechte toestand. Kreeg infuus in v.umbilicalis na jodering. Wegens hyperbilirubinemie fotherapie. Wegens 'passagère CHT' van een ouder zusje werd op de 4e dag reeds serologisch onderzoek verricht: T4 39 nmol/l; TSH > 20 mE/l. Op een scan werd geen schildklierweefsel aangetoond. De 7e dag werd gestart met thyrox. Mede in overleg met de groep in het AMC, ook gezien geringe verschijnselen van overdosering van schildklierhormoon, werd op de leeftijd van 7½ maand de therapie gestopt. Serologische schildklierfunctiewaarden bleven hierna goed.

B-4 (reg.nr. 6561): m., geb.gewicht 3420 g.

De moeder werd in de zwangerschap behandeld met thyreostatica. De waarden bij 1e screening (9e dag) en van het eerste diagnostisch onderzoek (dat reeds op de 4e dag plaatsvond) waren duidelijk hypothyreotisch. Van de 12e tot 26e dag werd behandeld met schildklierhormoon. 8 en 24 dagen na staken van de therapie waren de TSH- en T4-waarden geheel normaal.

B-5 (reg.nr. 6015): v., geb.gewicht 1670 g., termijn 37 wk.

De screeningswaarden bij 2e hielprik (23e dag) waren beduidend meer hypothyreotisch dan bij 1e hielprik (11e dag): T4 -4.0 s.d.; TSH 0.61 µE/pons. De TSH- en T4-waarden van het eerste diagnostisch onderzoek (32e dag) van resp. > 50 mE/l en 18 nmol/l waren een week later geheel

normaal. Het kind kreeg geen therapie. De oorzaak van de passagère hypothyreoïdie is onbekend.

#### 4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 13, B 6-14)

Bij 9 kinderen was er bij diagnostisch onderzoek een verhoogde TSH-waarde in het serum, zonder verlaging van het T4-gehalte. Het betrof 3 x een geval waarbij niet de TSH-screeningswaarde, doch die van T4 reden was tot vervolgonderzoek/directe verwijzing. Opgemerkt dient dat de gevallen *B-9* en *B-13* eigenlijk ten onrechte in het bestand van verwezenen zijn gekomen. Strikt genomen vormde nl. de TSH-waarde bij 1e screening geen reden tot vervolgonderzoek (TSH  $\leq$  0.10 is nl. negatief; zie tabel 3a).

Opvallend zijn bij *B-12* en *B-13* het verschil tussen 1e en 2e screeningswaarden; bij 2e screening T4 resp. -3.8 en -3.2 s.d.; TSH 0.26 en 0.19  $\mu$ E/pons. Bij geen van beide waren er aanknopingspunten voor jodiumgebruik bij moeder of kind.

Van 7 kinderen werden in het beloop normale TSH-waarden vermeld, bij allen binnen 63 dagen. (Van de overige 2 werden geen normale follow-up waarden gemeld doch werd wel de aantekening gemaakt dat de CHT passagère was).

In 2 gevallen (*B-12* en *B-14*) werd kortdurend (gedurende resp. 9 en 6 dagen) behandeling van schildklierhormoonbehandeling gegeven; bij *B-12* traden verschijnselen van overdosering hiervan op:

*B-12* (reg.nr. 6550): v., geb.gewicht 3340 g.; termijn 40 wk.

Zwangerschap en geboorte verliepen ongestoord. Wegens op 23e dag duidelijk gestoorde serologie (zie tabel 13) werd scintigrafie verricht waarbij geen afwijkingen werden gevonden. Er werd begonnen het thyroxine waarop tachycardie en ook serologisch hyperthyreoïdiewaarden optraden, waarvoor digitalisering nodig was. Na stoppen van de thyroxine, na 9 dagen gebruik, werden en bleven hierna de schildklierwaarden goed. Er werd geen verklaring gevonden, met name niet van jodiumgebruik. Jodiumuitscheiding in de urine was ook laag.

B-13 (reg.nr. 6355): v., 3020 g.; termijn 40 wk.

Wegens sterke verdenking op CHT (zie waarden in tabel) werd scintigrafie verricht waarbij goede activiteit van de schildklier werd geconstateerd. Spontaan zakten de waarden tot normaal: resp. 1, 2 en 3½ week na de 1e diagnostische TSH van 99 mE/l: 25.3, 12.0 en 5.8 mE/l. T4 waarde resp. 88, 124 en 128 nmol/l. Zij kreeg geen therapie. Een verklaring werd niet gevonden.

B-14 (reg.nr. 6136): m., geb.gewicht 1800 g.; termijn 38 wk.

Trisomie 21. Op grond van TSH van meer dan 100 mE/l werd scintigrafie verricht met normaal resultaat en werd van de 16e tot 22e dag gesubstitueerd. Hierna bleven alle serologische waarden normaal. De oorzaak van de hyperthyreotropinemie is niet bekend. Bij trisomie 21 treedt vaker schildklierpathologie op van onbekende oorzaak (zie A-54).

#### *Verhoogde TSH-waarden bij screening*

Met name in landen waar de diagnostische waarden van de kinderarts niet centraal worden verzameld wordt wel van hyperthyreotropinemie gesproken indien de screeningswaarden van TSH positief zijn. Inderdaad kunnen tussen een verhoogde TSH-waarde bij screening en een normale TSH-waarde bij diagnostisch onderzoek meerdere dagen gelegen zijn van een verhoogde TSH-spiegel in het bloed. Wij hebben nagegaan hoeveel kinderen dit betraf:

Er waren in 1986 85 kinderen met  $TSH \geq 0.20 \mu E/pons$  bij 1e screeningswaarde, en wel:

- bij permanente CHT 54 (zie tabel 10)
- bij passagère CHT 4 (zie tabel 13)
- bij geen CHT 27

—  
85

Bij alle 27 kinderen met geen CHT was bij eerste diagnostisch onderzoek de TSH-waarde normaal ( $<10 \text{ mE/l}$ ). 9 waren prematuur ( $\leq 2500 \text{ gr.}$  en termijn  $\leq 36 \text{ wk.}$ ), 3 dysmatuur ( $\leq 2500 \text{ g.}$ ). Van 2 zijn geboortegewicht en zwangerschapsduur niet bekend. Geen van hen kreeg behandeling. Eventueel jodiumgebruik bij kind en/of moeders is ons niet bekend.



#### 4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 13, B15-28)

Bij de bespreking van de kinderen met lage T4-waarden bij het 1e diagnostisch onderzoek dient te worden gerealiseerd dat deze groep aanzienlijk groter zou zijn indien ook gerecruteerd zou worden uit alle prematuren. (In 1986 werden ± 127 prematuren met positieve T4- en negatieve TSH-waarden daardoor niet verwezen; zie tabel 18b). Juist vanwege het bij prematuren vaak verlaagde thyroxine werd eind 1982 besloten bij screening daarbij alleen het TSH-gehalte als criterium te hanteren.

14 Kinderen behoorden hiertoe volgens het gestelde criterium ten aanzien van T4 ( $\leq 70$  nmol/l) en niet berustend op TBG-deficiëntie ( $\leq 15$  mg/l of T3-harsuptake  $\leq 80\%$ ). Wat het TBG-gehalte betreft zij vermeld dat van de 8 kinderen waarbij TBG in mg/l werd bepaald 5 marginaal-lage waarden, nl.  $< 20$  mg/l, hadden. Daarin kan een verklaring van de lage T4-spiegels bij deze kinderen worden gevonden.

2 Kinderen (B16 en B23) verkeerden in slechte algemene toestand.

Apart vermeld dienen:

B-16 (reg.nr. 6582): m., geb.gewicht 1580 g.; termijn 29 wk.

Wegens meconiumileus in 1e week geopereerd. Het totale T4-gehalte dat bij 1e diagnostisch onderzoek  $48 \mu\text{mol/l}$  bedroeg was bij de controle daarna (44e dag) genormaliseerd.

B-20 (reg.nr. 6012): v., geb.gewicht 3470 g.; termijn 39 wk.

Aanwijzingen voor hypofysaire/hypothalame dysfunctie (verlaagd thyroxine en verlaagd nuchter cortisol, ook licht gestoorde TRH-test). Deze casus lijkt op de 3 kinderen met permanente CHT, subgroep 'secundaire/tertiaire'. Het onderscheid permanent/passagère is slechts gradueel en gebaseerd op al of niet behandeling van tenminste één jaar.

B-23 (reg.nr. 6381): m., geb.gewicht 1240 g.; termijn 37 wk.

Multipele congenitale afwijkingen. Deze casus lijkt op de 3 kinderen met permanente CHT, subgroep 'geen classificatie' (A12, A44 en A60); wegens meer hypofunctie van de schildklier kregen laatstgenoemden hormoonbehandeling en werden geclassificeerd als permanente CHT.

De duur van de hypothyroxinemie was bij alle kinderen van wie de tijdsduur werd gemeld minder dan 3 maanden; bij 8 werd dit gestaafd door

De duur van de hypothyroxinemie was bij alle kinderen van wie de tijdsduur werd gemeld minder dan 3 maanden; bij 8 werd dit gestaafd door vermelding van normale T4-waarden bij het vervolgonderzoek, bij de overige werd het passagère karakter gemeld zonder deze gegevens. Geen van de 14 kinderen kreeg therapie van schildklierhormoon.

#### *Mogelijke passagère hypothyroxinemie*

In de groep van 742 verwezenen bevinden zich 10 kinderen met hypothyroxinemie ( $T_4 \leq 70$  nmol/l) waarbij de rubricering 'passagère CHT' niet kon worden gemaakt omdat geen TBG-bepaling werd verricht, en TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten. Het is zeer waarschijnlijk dat bij diverseren van de 10 kinderen bij wie dit het geval was een normaal TBG-gehalte bestaat, hetgeen een vermeerdering inhoudt van de groep 'passagère CHT', subgroep 'passagère hypothyroxinemie'.

Voor een zo volledig mogelijke inventarisatie dit jaar van 'passagère CHT' worden de gegevens van deze kinderen hieronder vermeld op de wijze als in tabel 13. Van de meesten is het niet bekend of er vervolgonderzoek heeft plaatsgevonden; bij weinigen zal dit het geval zijn geweest. Geen van deze kinderen kreeg substitutietherapie.

Tabel 14 Kinderen met 'hypothyroxinemie' waarbij geen TBG-bepaling werd verricht

vv	regnr.	gesl. m/v	gew. g	termijn wk.	le screening		le diagn onderz.			behandeling +/-	duur van de lage T4- waarden dg.
					T4 -sd	TSH $\mu$ E/pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG mg/l		
<i>Prematuren (en le hielprik verricht na de 93 dag)</i>											
a	6647	v	1300	30	2.6	0.02	48	4.00	•	-	< 38
b	6396	m	1420	29	2.9	0.02	51	1.60	•	-	?
e	6297	m	1300	29	2.9	0.10	54	1.30	•	-	?
d	6886	m	1975	33	?	?	66	4.30	•	-	?
<i>Niet-prematuren</i>											
e	6066	m	3900	•	3.2	0.02	22	2.10	•	-	?
f	5623	m	3200	42	3.3	0.01	22	1.60	•	-	?
g	6461	m	3520	42	4.0	0.02	35	2.50	•	-	?
h	6056	v	1240	38	2.1	0.04	45	2.60	•	-	< 26
i	6573	v	2900	39	2.8	0.01	60	8.70	•	-	< 38
j	6426	v	2510	36	2.8	0.02	63	3.60	•	-	?

Nogmaals zij in dit verband benadrukt dat velen van de grote groep prematuren die op de regulaire tijd hun le hielprik krijgen tot deze groep 'passagère hypothyroxinemie' zouden hebben behoord indien bij hen dezelfde criteria als voor à terme kinderen zouden zijn gehanteerd; zie ook hoofdstuk 5.

#### 4.3 Geen CHT

Bij 614 van de 742 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er geen CHT was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek duidelijk (serologische waarden van T4 > 70 nmol/l en TSH < 10 mE/l). Bij velen vormde een laag T4-gehalte ( $\leq$  70 nmol/l) reden om, zo dit bij het eerste onderzoek niet reeds was gebeurd, ook nog onderzoek naar TBG-deficiëntie te verrichten.

Zoals reeds uit de voorgaande paragraaf bleek is TBG-deficiëntie, evenals prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van, en daarmee verklaring voor, hypothyroxinemie. Gezien de belangrijke, vooral storende, rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna nader besproken.

##### 4.3.1 TBG-deficiëntie

Een aantal individuen, zowel kinderen als volwassenen heeft weinig of geen thyroxine-bindend globuline (TBG), hetgeen zich kan uiten in een verlaagd (totaal) T4-gehalte in het serum. TBG-deficiëntie is geen oorzaak van klinische verschijnselen, met name ook niet met betrekking tot de functie van de schildklier. De voornaamste rol van het transporteiwit TBG is het fungeren als buffersysteem dat plotselinge veranderingen in de hormoonspiegels kan opvangen.

Het is een relatief frequent voorkomende eigenschap die in de meeste gevallen recessief erfelijk is en via het X-chromosoom wordt overgedragen, derhalve meer bij jongens voorkomt dan bij meisjes. De frequentie van voorkomen is niet precies bekend. In de literatuur wordt opgegeven 1:5.400 tot 1:13.000. Daar in Nederland bij de verwezen kinderen jaarlijks 60 tot 80 gevallen worden geregistreerd, en dit een onderschatting van het werkelijk voorkomen in die groep is omdat bij velen het TBG-ge-

halte (of T3-harsopname) niet werd bepaald, zou voor Nederland een incidentie kunnen worden berekend van ruim 1:3.000. Die berekening is echter niet juist daar de verwezenen een geselecteerde groep uit de populatie zijn, n.l. behorend tot de 20% laagste T4-waarden (van elke bepalingdag), waarbij TBG-deficiëntie relatief vaker zal voorkomen dan in de gehele bevolking. Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist en niet overeenkomstig de richtlijnen in de Werkmap voor kinderartsen (2e uitgave, 1986). Ook bij TBG-deficiëntie dient de kans op CHT te blijven worden overwogen (zie casus A-28). De kans op een combinatie met primaire CHT is echter uitermate gering n.l., indien genetisch onafhankelijk,  $\pm 1:3.000 \times \pm 1:3.000$ .

#### *Voorkomen bij de verwezenen*

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt gesteld een serologische waarde van  $\leq 15$  mg/l. In diverse laboratoria wordt volstaan met de T3-harsopname (Resin T3 uptaketest, RT<sub>3</sub>U). Veelal worden deze bepalingen omgerekend tot 100%; waarden van  $\leq 80\%$  worden in de rapportage als TBG-deficiëntie beschouwd.

Volgens genoemde criteria werd bij 79 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd en wel bij 50 op grond van de TBG-bepaling, bij 29 op grond van T3-harsopname. Dit aantal is in de populatie verwezenen zeker een onderschatting, ten eerste omdat bij diversen uit de groep geen bepaling op TBG-deficiëntie werd verricht (zie ook 4.2.3), voorts omdat bij diverse waarden van T3-harsopname de grens al of niet TBG-deficiëntie niet kon worden gesteld en derhalve werd weggelaten. (Indien omgerekend tot 100% werd de T3-harsopname wel meegerekend; in de toekomst zal bij T3-harsopname worden gevraagd: "TBG-deficiëntie? ja/nee").

Het betrof 59 jongens en 19 meisjes; van één was het geslacht niet bekend.

Zoals ook uit vorige rapportages bleek is het voorkomen ongelijk over de provincies verdeeld. Met name in Gelderland is het voorkomen hoog. Tabel 15 toont de verdeling naar de regio van entadministratie.

Tabel 15 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen in 1986, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal
Groningen	1
Friesland	3
Drenthe	2
Overijssel	7
Gelderland	25
Utrecht	4
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7
Amsterdam	6
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	7
Rotterdam	3
Zeeland	-
Noord-Brabant	11
Limburg	3
	79

#### *TBG-deficiëntie en hypothyroxinemie*

Van de 62 kinderen met permanente CHT hadden er 46 bij het eerste diagnostisch onderzoek dus een T4-waarde  $\leq 70$  nmol/l (bij drie was dit niet bekend), waaronder 1 met TBG-deficiëntie (A-28; geen subclassificatie: de matige TBG-deficiëntie zou bij de hypothyreoïdie waarschijnlijk een secundaire rol spelen). Van de 28 kinderen met passagère CHT hadden er 19 hypothyroxinemie waarbij bij alle TBG-deficiëntie werd uitgesloten (tabel 13). Van de 614 kinderen met 'geen CHT' waren er 88 met hypothyroxinemie (bij diagnostisch onderzoek T4  $\leq 70$  nmol/l). Bij 78 berustte dit op TBG-deficiëntie, bij 10 werd geen TBG-bepaling verricht. De laatste werden hiervoor besproken onder 4.2.3 (zie tabel 14). Bij het onderscheid tussen geen CHT en passagère CHT was het onderzoek naar TBG-deficiëntie bepalend.

#### *Onbekendheid met TBG-deficiëntie*

Onvoldoende bekendheid met TBG-deficiëntie kan leiden tot overbodige diagnostiek, soms ook tot onterechte behandeling. In de gehele populatie werden 2 voorbeelden hiervan gevonden:

C-1 (reg.nr. 5578) m., geb.gewicht 2840 g.; termijn 40 wk.

Verwezen naar kinderarts wegens screenings-T4 van -3.1 s.d., en -TSH 0.03  $\mu$ E/pons.

Diagnostisch onderzoek op 14e dag: T4 < 26 nmol/l; TSH 3.8 mE/l

op 17e dag: T4 < 26 nmol/l; TSH 3.3 mE/l

op 28e dag: T4 < 26 nmol/l; TSH 0.6 mE/l; TBG

niet aantoonbaar.

Bij CT-scan werd geen afwijking gevonden aan de schildklier. De therapie met schildklierhormoon die de 22e dag was gestart werd de 29e dag gestaakt.

C-2 (reg.nr. 6510) m., geb.gew. 3620 g., termijn 40 wk.

Bij screening op 8e dag: T4 -4.8 s.d.; TSH 0.04  $\mu$ E/pons

Diagnostisch onderzoek op 16e dag: T4 45 nmol/l; TSH 1.1 mE/l

op 18e dag: T4 18 nmol/l; TSH 1.9 mE/l. TBG < 100

nmol/l ( $\leq$  5 mg/l); deze uitslag kwam laat in het bezit van de arts. De 19e dag werd gestart met therapie van schildklierhormoon en werd het diagnostisch onderzoek uitgebreid.

Röntgenonderzoek van de linker knie toonde geen groeiachterstand. In urine was het cortisolgehalte normaal. Bij scanonderzoek op de 22e dag 'werd geen functionerend weefsel waargenomen'. In bloed dat volgens protocol naar het AMC was gezonden, werd geen TBG aangetoond. In overleg hierna werd de therapie gestaakt (50e dag). Anamnestic bleek later dat de zuster van de moeder van het kind een zoontje had met TBG-deficiëntie.

De indruk bestaat dat onbekendheid met TBG-deficiëntie in de eerste jaren van de screening groter was en meer aanleiding gaf tot niet-geïndiceerde diagnostiek en/of behandeling. De Werkmap voor kinderartsen (2e uitgave medio 1986) heeft aan verbetering in dit opzicht zeker bijgedragen. Signalering van deze gevallen in het kader van de evaluatie van de CHT-screening vanuit het NIPG met evt. bijsturing door telefonische communicatie, bevorderde dit in sommige gevallen, evenals gevraagd advies bij leden van de Adviescommissie.

De voornaamste betekenis van TBG-deficiëntie is de bekendheid ermee als mogelijke verklaring van hypothyroxinemie.

#### 4.4 Diagnose onbekend

De 38 van de 742 kinderen waarbij geen diagnose kon worden gesteld werden besproken in paragraaf 3.1. Bij geen van hen was een positieve TSH-waarde. Van 5 kinderen werd gemeld dat de kinderarts geen onderzoek verrichtte wegens prematuritas. Bij de 23 kinderen waarbij ook na 2e rappel geen antwoord van de kinderarts werd ontvangen waren 4 kinderen prematuur geboren ( $\leq 2500$  gr. en  $\leq 36$  wk. termijn); bij 2 was het gewicht  $< 2500$  gr.; termijn onbekend. Mogelijk dat bij meerderen van hen bij de niet-responderende kinderartsen soortgelijke overwegingen hebben gegolden als ten aanzien van de hierboven vermelde prematuren.

#### 4.5 Behandeling in relatie tot diagnose

In het kader van de screening wordt aan de kinderarts van elke verwezen patiënt gevraagd of behandeling met schildklierhormoon plaatsvond en zo ja, gedurende welke periode. De voornaamste discrepanties die zich bij de 3 hoofdgroepen (wel CHT/passagère CHT/geen CHT) voordoen zijn:

- dat kinderen met CHT niet worden behandeld; onderscheid wordt hierbij gemaakt ten aanzien van permanente CHT en van passagère CHT; en
- dat kinderen met geen CHT wel worden behandeld.

##### *Niet-behandeling van permanente CHT*

Alle 62 gevallen van permanente CHT werden, ook per definitie, behandeld met schildklierhormoon.

Op elk (groen) formulier dat de kinderarts van elk, op grond van de screening naar hem/haar verwezen, kind retourneert wordt gevraagd melding te maken van kinderen met CHT die mogelijk zouden zijn gemist. Van in 1986 geboren kinderen was dit tot 1 september 1987 niet het geval (ook van voorgaande jaren werd na het invoeren van de screening geen echt fout-negatieve gemeld). Voor de evaluatie van de screening is melding van mogelijk fout-negatieven essentieel.

In buitenlandse onderzoeken worden 2 soorten gemiste patiënten onderscheiden: zuigelingen die wegens biologische redenen met de toegepaste screeningsmethode niet te onderkennen zijn (b.v. vertraagde TSH-stijging; New England Congenital Hypothyroidism Collaborative, 1979; La Franchi et al., 1985), en zuigelingen die door fouten in de uitvoering

van de screening worden gemist; behalve niet-deelnemers worden daarbij vooral fouten in de laboratoriumbepaling en in de administratieve verwerking genoemd (Holtzman et al., 1985).

*Wel/geen behandeling van passagère CHT*

Bij de groep van passagère CHT is geen algemene regel tot al of niet behandeling te geven. Hierbij kan dan ook niet van discrepantie worden gesproken. De indicatie tot therapie wordt naast het gehele klinische beeld vooral bepaald door de graad van hypofunctie die uit de laboratoriumwaarden spreekt en van het beloop in de tijd bij vervolgonderzoek, dat vaak zal worden uitgebreid.

4 van de 28 kinderen met passagère CHT kregen behandeling met schildklierhormoon (zie tabel 13 en tekst in 4.2).

Het probleem van al of niet behandeling bij tijdelijke hypofunctie van de schildklier doet zich waarschijnlijk in hogere mate voor bij (sterk) premature kinderen, welke voor een groot deel bij de screening niet meer worden 'uitgezeefd' (zie 2.1.1; zie ook het proefschrift van J.H. Kok, 1985). Meer onderzoek en mogelijke uitspraken in dit opzicht, mede op basis van de inventarisatie in deze rapportage, is gewenst.

*Wel behandeling van 'geen CHT'*

Wel behandeling met schildklierhormoon van kinderen met geen CHT vond volgens de meldingen plaats in 4 van de 614 gevallen. Het betrof 2 gevallen van TBG-deficiëntie, (C-1 en C-2), één geval waarbij het verschil tussen screening en diagnostiek onvoldoende duidelijk was en één geval waarbij schildkliersubstitutie bij de moeder zeker een rol van overweging was en waarbij het ook de vraag is of behandeling onterecht was.

C-1 (reg.nr. 5578): Het betrof een geval van TBG-deficiëntie. Op grond van persisterende hypothyroxinemie werd gedurende 7 dagen schildklierhormoon gegeven. (Zie voor meer gegevens hiervoor onder 4.3.1).

C-2 (reg.nr. 6510): Eveneens een kind met lage T4-waarden, welke later bleken te berusten op TBG-deficiëntie. Het werd 32 dagen behandeld (zie voor nadere beschrijving eveneens onder 4.3.1).



C-3 (reg.nr. 6611): m., geb.gew. 3410 g.; termijn onbekend.

1e screening (8e dag): T4 -2.2 s.d.; TSH < 0.01  $\mu\text{E}/\text{pons}$ , 2e screening (19e dag): T4 -2.3 s.d.; TSH 0.03  $\mu\text{E}/\text{pons}$ .

De 25e dag werd de baby opgenomen wegens mogelijke hypothyreoïdie. Bij opname werd gestart met schildklierhormoon. Na bekend worden van het serologisch (1e diagnostisch) onderzoek werd de medicatie gestaakt. Poliklinisch werd nog enkele malen het schildklierfunctieonderzoek herhaald.

C-4 (reg.nr. 6560): m., geb.gewicht 3100 g.; termijn 40 wk.

Screening (7e dag): T4 -3.3 s.d.; TSH 0.04  $\mu\text{E}/\text{pons}$ . 1e diagnostisch onderzoek (15e dag): T4 216 nmol/l; TSH 2.2 mE/l, vrije T4 27 pmol/l.

Op groen formulier werd als conclusie vermeld: 'passagère CHT' en als behandeling: 'schildklierhormoon vanaf geboorte tot 2 weken'. De moeder gebruikte thyroxine tijdens de zwangerschap.

#### 4.6 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 16 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 16 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1986

Regio entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	Onbekend	Totaal
Groningen	4	1	23	0	28
Friesland	2	1	34	2	39
Drenthe	4	1	15	0	20
Overijssel	6	2	52	5	65
Gelderland	10	5	116	2	133
Utrecht	1	1	20	0	22
Noord-Holland (excl. Amst.)	3	2	40	6	51
Amsterdam	3	2	32	1	38
Zuid-Holland (excl. Rotterd)	13	5	116	11	145
Rotterdam	2	1	38	2	43
Zeeland	0	0	10	1	11
Noord-Brabant	7	6	100	7	120
Limburg	6	1	16	1	24
Woonachtig buiten Nederland	1	0	2	0	3
	62	28	614	38	742

In deze lijst is de diagnose TBG-deficiëntie niet opgenomen, omdat deze niet het doel van de screening vormt; zie hiertoe tabel 15. Dit houdt niet in dat uitsluiting van TBG-deficiëntie bij de diagnostiek niet belangrijk is.

## 5. DE METHODE VAN SCREENING

Na een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen (5.1) wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1986 (5.2).

### 5.1 De T4/TSH-methode, algemeen

In Nederland werd in 1977 gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening waarbij in het bloed van elke zuigeling een T4-bepaling wordt verricht met bij de 20% laagste (dag)waarden tevens een TSH-bepaling (zie voor de uitvoering 2.1).

Deze gecombineerde screening wordt eveneens toegepast in grote delen van de USA, in Canada, Oostenrijk en Tsjecho-Slowakije, zij het dat elders het percentage TSH-bepalingen veelal lager is (in de USA en Canada thans veelal bij 10% van de laagste T4-waarden, in voorgaande jaren vaak lager).

In de meeste West-Europese landen en in Japan wordt alleen op TSH gescreend. Ten aanzien van de keuze van screening zijn de meningen verdeeld. De voor- en nadelen kunnen als volgt worden samengevat:

*Screening alleen op TSH (bij 100% van de populatie)*

Voordelen:

- weinig fout-positieven;
- opsporing van meer gevallen met hyperthyreotropinemie (dit voordeel wordt door velen betrekkelijk geacht; zie ook 4.2.2).

Nadelen:

- Standaardisering op grote schaal levert moeilijkheden op. De variatie tussen verschillende radio-immuno assays bij TSH-programma's is aanzienlijk groter dan die bij T4-screening; Dus-sault (1985) geeft voor T4-screening een interassay-variatie op van 8-10%, bij TSH-screening van 20-30%. De kwaliteitscontrole is daardoor moeilijker, hetgeen resulteert in een aantal fout-negatieven.
- CHT-gevallen waarbij een vertraagde TSH-stijging optreedt worden gemist, dit afhankelijk van het tijdstip van screening. Zo werden in Quebec in 1982/1983 beide genoemde screeningsmethoden

beproefd bij 100.000 kinderen. Bij alleen TSH-screening werden 2 fout-negatieve ectopieën gevonden. (Dit was op de leeftijd van 3-5 dagen; bij één van deze gevallen was op de leeftijd van 3 weken het TSH wel verhoogd). Bij de gemengde screening werd er geen gemist.

- Secundaire/tertiaire vormen worden minder vroeg ontdekt (dit nadeel wordt door velen klein geacht gezien de lage incidentie en het veelal ontdekt worden op andere medische gronden) (Miyai, 1985).

#### *Gecombineerde T4/TSH-screening*

##### Voordelen:

- Afhankelijk van het percentage waarbij TSH wordt bepaald zullen weinig gevallen worden gemist. Ook dit is afhankelijk van de datum van screening: Bij screening tussen 5 en 8 dagen, zoals veelal in Europa geschiedt, blijken diverse ectopieën T4-waarden te hebben tussen -2 en -1 s.d. Deze zouden bij een laag percentage TSH-bepalingen (zoals in de USA en Canada) worden gemist. In het Nederlandse systeem waarbij in 20% van de laagste T4-bepalingen TSH wordt verricht zouden die wél worden gevonden; cut off point daarbij nl. -0.8 s.d.
- Ook secundaire/tertiaire vormen worden in een vroeger stadium ontdekt.

##### Nadelen:

- Vele fout-positieven, met veel extra diagnostiek (o.a. vele TBG-bepalingen), extra onrust bij ouders, minder alertheid bij zorgverleners en extra kosten.

Ten aanzien van de 2 genoemde methoden is er tussen de experts geen consensus welke methode de beste is. Bij goed uitgevoerde programma's ontlopen de 2 genoemde methoden (met bij de gemengde screening TBG-bepaling bij tenminste 10% van de laagste T4-waarden) elkaar waarschijnlijk niet veel: "Het is een persoonlijke keuze, afhankelijk van de ervaring van de wetenschapper die voor het screeningsprogramma verantwoordelijk is" (Dussault, 1985).

Bij het veranderen van ingevoerde programma's kan ook het betere wel de vijand van het goede zijn.

In Nederland werd gekozen voor een zoveel mogelijk sluitend systeem ten aanzien van alle gevallen van CHT, met het nadeel van de vele fout-positieven vandiën. Het nadeel bij de prematuren was dermate groot dat eind 1982 voor hen het systeem werd verruimd en bij de 20% met T4-gezeefden alleen op TSH wordt gescreend; en dit niet alleen bij de T4-dubieuze-, doch ook bij de T4-positieve uitslagen.

## 5.2 De T4-TSH methode, jaarcohort 1986

Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte vermoedelijk wel en een groep die de gezochte ziekte vermoedelijk niet heeft. Hoe strenger men is om geen enkel geval te missen (geen fout-negatieven), des te groter is het aantal fout-positieven.

De in Nederland gekozen T4/TSH-methode is een methode met zeer hoge gevoeligheid. De kans dat de test positief is wanneer de zuigeling CHT heeft is hoog. Daar er ook dit jaar per 1 september 1987 (nog) geen fout-negatieven zijn gemeld is de berekende *sensitiviteit* (echt positieven/echt positieven + fout negatieven) thans 100%

De *specificiteit*, de kans dat de test negatief uitvalt bij afwezigheid van CHT, is minder, gezien het grote aantal fout-positieven (echt negatieven/echt negatieven + fout-positieven). Gezien de grote aantallen is ten aanzien van de le hielprik de specificiteit procentueel nog hoog.

### 5.2.1 Voorspellende waarden bij le hielprik

Meer inzicht in de praktijk van de screening wordt verkregen door de *voorspellende waarde*, de kans op CHT, voor de verschillende combinaties van positieve en dubieuze testuitslagen na te gaan (echt positieven/echt positieven + fout positieven). Uit de percentages vervolgonderzoeken na le screening op grond van T4- en wegens TSH-bepaling bleek reeds dat die kans geheel verschillend is (2.3).

#### *Voorspellende waarde t.a.v. permanente CHT*

De voorspellende waarden zijn voor de eerste hielprik weergegeven in tabel 17 ten aanzien van de thans gediagnostiseerde gevallen van perma-

nente CHT. Het aantal kinderen met CHT wordt gedeeld door het aantal dat op grond van dezelfde combinatie werd verwezen, hetzij voor directe verwijzing naar de kinderarts, hetzij, bij dubieuze waarden, voor een 2e screeningsonderzoek.

Het aantal gescreenden (tevens verwezenen) uit de kolommen 'positieven' zijn de per individu bij het NIPG gemelden. De aantallen 'dubieus'-gescreenden zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria.

Tabel 17 Voorspellende waarde (%) bij eerste hielprik: aantal permanente CHT-gevallen (n=61)\*\* aantal gescreende kinderen. Geboortjaar 1986

T4 (-s.d.)	TSH ( $\mu\text{E}/\text{pons}$ )		
	positief $\geq 0.20$	dubieus 0.11-0.19	negatief $\leq 0.10$
positief $\leq 3.0$	41/53 (=77%)	0/5 (0%)	3/141 (2.1%)
dubieus 2.1-2.9	9/15 (=60%)	0/23* (0%)	3/2041*(0.15%)
negatief $\geq 2.0$	4/17 (=24%)	1/80* (1.2%)	0?/185467/ 37093 (-)***

\* Aantallen ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

\*\* Van één kind (A-12) is de TSH-screeningswaarde niet bekend

\*\*\* nl. 1/5 x 185.467

Conclusie: Duidelijk is de zien hoe de positieve TSH-screeningswaarden veruit het meest bijdragen aan de voorspelling ten aanzien van permanente CHT. Hierbij dient bedacht dat sommige diagnoses mogelijk nog onvoldoende volledig of onderbouwd zijn. Zowel wat betreft nieuwe gevallen als wat betreft de huidige bekenden zijn de komende jaren zeker veranderingen te verwachten. In de komende jaren zal aanvullende rapportage plaats vinden van gegevens over het jaarcohort van ruim 4 jaar tevoren. Met name zal dat ook de passages ten aanzien van de voorspellende waarde van de gebruikte methodiek betreffen.

Bij de waardering van TSH- versus T4-bepaling dient te worden gerealiseerd dat de populatie waarbij TSH werd bepaald het 1/5 bevolkingsdeel betreft dat eerst met T4-bepaling werd geselecteerd.

*Bij welke patiënten met permanente CHT is de TSH-screening niet positief?*

Bezien we de waarde van de TSH-bepaling vanuit de patiënten met permanente CHT dan was bij 54 van de 61 gevallen waarbij dit bepaald werd de TSH-bepaling positief.

De belangrijke vraag doet zich voor: Bij welke patiënten met permanente CHT is de TSH-waarde niet positief? Het betreft zoals in tabel 17 te zien is, en ook in tabel 10 valt te lezen, 7 kinderen:

- de 3 kinderen met secundaire/tertiaire CHT (A-42, A-46 en A-48)
- 3 (van de 4) kinderen met 'geen classificatie' (A-28, A-44 en A-60), eveneens 'atypisch' wat betreft CHT, en
- 1 met primaire CHT, waarschijnlijk agenesie (A-54).

(De diagnose agenesie is in dit geval niet geheel zeker, daar deze echoscopisch is gesteld. Het betrof ten tijde van de screening een kind in zeer slechte algemene toestand met trisomie 21 en groot A.V.-kanaal; bij 2e screening en bij diagnostisch onderzoek waren de TSH-waarden wel hoog. Mogelijk dat de 'Non thyroïdal illness' een rol speelde bij de niet significante TSH-waarde; in ieder geval is de casus 'atypisch'; zie 4.1.1).

*Voorspellende waarde bij passagère CHT*

Zoals in tabel 13 is te zien komen de kinderen met passagère CHT veelal uit andere combinaties T4/TSH-screeningsuitslagen en wel van de 26 waarvan deze waarden bekend zijn:

- bij 4 uit de combinaties met positieve TSH (3 met primaire hypothyreoïdie en slechts 1 met hyperthyreotropinemie),
- bij 4 uit de combinaties met dubieuze TSH, en
- alle overigen uit negatieve TSH met, veelal, dubieuze T4-waarden.

#### 5.2.2 Mogelijke verandering in actie bij le hielprik; jaarcohort 1986

De resultaten van dit jaar met, voor zover bekend op 1 september 1987, geen gemist geval van permanente CHT, een resultaat dat ook de voorgaande jaren werd verkregen, zijn een zwaarwegend argument om geen fundamentele wijziging in de in Nederland gekozen screeningsmethodiek aan te brengen. De fundamenten hiervan, nl. een T4-bepaling bij de gehele

populatie, met bij 20% van de dagbepalingen een TSH-bepaling, dienen te blijven.

Overwogen moet worden de voor- en nadelen te bezien van een verminderde actie op dubieuze T4-waarden bij negatieve TSH.

Tabel 18a toont de procedure van actie bij de uitslag van eerste hielprik, indien die als volgt zou worden gewijzigd:

- geen actie bij negatieve TSH- + dubieuze T4-waarde bij alle zuigelingen;
- wel actie bij negatieve TSH- + positieve T4-waarden bij alle zuigelingen (inclusief prematuren); zie ook tabel 3a.

Tabel 18a Actie bij uitslag van eerste hielprik in de huidige en bij eventueel veranderde procedure

			huidige procedure	eventueel veranderde procedure
			TSH ( $\mu$ E/pons)	
T4 (-s.d.)	positief ( $\geq 0.20$ )	dubieus (0.11-0.19)	negatief ( $\leq 0.10$ )	
positief ( $\leq 3.0$ )	direct verwijzen	direct verwijzen	direct verwijzen (uitgezonderd prematuren)	-> geen uitzondering tav prematuren
dubieus (2.1-2.9)	direct verwijzen	2e hielprik	2e hielprik	-> geen actie
negatief ( $\geq 2.0$ )	direct verwijzen	2e hielprik	geen actie	

De betekenis daarvan voor 1986 in termen van niet opgespoorde zuigelingen met CHT enerzijds, en wel vervolgde/verwezen zuigelingen met geen CHT anderzijds (verhouding fout-negatieven/fout-positieven) wordt weergegeven in tabel 18b.



Tabel 18b Verschillen in opsporing en in diagnostiek bij de huidige en bij eventueel veranderde procedure bij de hielprik; jaarcohort 1986

		TSH ( $\mu\text{E}/\text{pons}$ - negatief ( $\leq 0.10$ ))	
$T_4$ (-s.d.)	huidige procedure		bij evt. veranderde procedure
	niet opsporen van:		wel opsporen van:
positief ( $\leq 3.0$ )		$\pm 12$ gevallen van permanente CHT	
		$\pm 3$ gevallen van passagère CHT	
	minder diagnostiek bij:		meer diagnostiek bij:
	127* prematuren		
	wel opsporen van:		niet opsporen van:
dubieus (2.1-2.9)		3 gevallen van permanente CHT (A-46, A-48, A-54), alle 'atypisch' en 13 gevallen van passagère CHT (B-5, 6, 8, 15, 17, 19, 20, 22, 24-28) die alle geen therapie van schildklierhormoon ontvingen	
	meer diagnostiek/verwijzingsonderzoek bij:		minder diagnostiek/verwijzingsonderzoek bij:
	2041/482 zuigelingen**		
	verschillende procedure t.a.v.: prematuren		geen verschil in procedure t.a.v.:

\* nl. verwezen 141 en totaal in CHT-laboratoria in 1986 bepaald 268; zie tabel 17 en zie 3.2

\*\* zie tabel 4 en tabel 17

In hoeverre weegt het minder vroeg ontdekken van  $\pm 3$  atypische gevallen van permanente CHT en  $\pm 13$  gevallen van passagère CHT (in 1986 geen met therapie) op tegen de lasten van ruim 2000 zuigelingen per jaar waarbij een 2e hielprik nodig is en waarvan  $\pm 482$  worden verwezen naar de kinderarts en min of meer uitvoerig diagnostisch onderzoek ondergaan?

Ten aanzien van de prematuren met positieve  $T_4$  kan aan de ene zijde van de weegschaal gezegd worden dat er een enkele meer ontdekt zal worden met permanente CHT en ook enkele passagère gevallen, aan de andere zijde dat  $\pm 125$  prematuren meer per jaar zullen worden verwezen en gediagnostiseerd.

Op de weegschaal kan voorts worden meegewogen dat in geval van wijziging van procedure een gelijke behandeling van prematuren en à terme geborenen wederom plaats zal vinden. In de praktijk van de uitvoering van de screening geeft dit verschil in handelwijze veel nadelige effecten.

In de afweging dient ook gerealiseerd dat in Nederland zowel het percentage kinderen waarbij TSH wordt bepaald (20%), als het percentage dat vervolgonderzoek ondergaat (1.5%) als dat wat verwezen wordt (0.4%; 12 x zoveel als het aantal kinderen met permanente CHT), aanzienlijk hoger is dan in andere landen het geval is.

## 6. SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1 en 2* wordt de deelname aan de screening en het beloop van de screening beschreven. De gegevens zijn grotendeels ontleend aan de kwartaallijsten van de 13 provinciale en grootstedelijke entadministraties en van de kwartaalrapporten van de 5 regionale CHT-laboratoria.

De deelname aan de screening was in 1986, evenals in de voorgaande jaren, goed, in alle regio's. Van het totale aantal pasgeborenen (183.563) ontvingen 182.725 de hielprik. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname aan de screening 99.73%.

Het aantal 2e hielprikken is nog hoog (1.54%); het verminderde iets t.o.v. de voorgaande jaren als gevolg van verbeterde vulling van de filtreerpapierstrook bij 1e hielprik. Het hoge aantal 2e hielprikken wordt voor 92% veroorzaakt door (alleen) verlaagde T4-waarde, voor 8% door verhoogd TSH bij 1e screening. Veel zuigelingen kregen, evenals dit in voorgaande jaren het geval was, hun eerste prik niet op de voorgescreven tijd van 6-9 dagen. Het percentage dat op de 9e dag de prik had ontvangen is slechts 75%. Ook op de leeftijd van 14 dagen had nog geen 90% aan de screening deelgenomen.

*Hoofdstuk 3.* Daar ook de 2e hielprik, die bij 2/3 van de verwezenen plaatsvindt, tijd neemt vond het diagnostisch onderzoek slechts bij 50% van de zuigelingen binnen 28 dagen plaats. Bij hen die direct na eerste hielprik werden verwezen was dit percentage 70%, voor degenen na 2e hielprik 33%. Het totale aantal dat na een positieve of tweemaal dubieuze screeningsuitslag naar de kinderarts werd verwezen voor diagnostisch onderzoek, zoals bij het NIPG gemeld en in het bestand opgenomen, bedroeg 742. Dit is 0.41% van alle gescreenden. Dit getal van per individu verkregen meldingen, zowel van de entadministratie als van de kinderartsen komt overeen met de, per kwartaal door alle entadministraties gemelde verwijzingen (735). Ook was er een goede overeenstemming tussen het aantal kinderen met positieve TSH-uitslagen bij de verwezenen met deze uitslagen, gerapporteerd in de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (ascertainmentpercentage 96%).

*Hoofdstuk 4:* De diagnostische conclusies werden als volgt gegroepeerd: 62 kinderen permanente CHT, 28 passagère CHT, 614 geen CHT. Van 38 was de diagnose onbekend.

- Van de 62 kinderen met permanente CHT hebben 55 de primaire vorm, waarvan 38 een stoornis in de aanleg (vooral agenesie en ectopie), 6 een erfelijke stoornis in de hormoonsynthese en 11 nog geen bekende subclassificatie. 3 hebben een secundaire/tertiaire CHT (één met duidelijke, twee met geringe tekenen van hypofysaire/hypothalamische insufficiëntie) en bij 4 was er geen classificatie (alle 4 hadden multipele stoornissen; 3 van hen overleden vóór de 3e maand).

Bij 46 van de 62 patiënten (74%) vond de behandeling plaats vóór de leeftijd van 28 dagen. Op de leeftijd van 2 maanden was dit percentage 92%. (Voordat screening werd toegepast waren deze percentages bij de ± 30 gevallen van significante CHT per jaar resp. 20% en 36%; 1972-1974).

Bij 7 ectopieën en bij 5 andere zuigelingen met primaire CHT lieten de diagnostische T4-waarden en ten dele ook de T4-schermingswaarden in de steek bij de vroege onderkenning. De TSH-bepalingen, zowel bij diagnostisch onderzoek als bij screening, bleken bij de vroege opsporing op de vermelde leeftijden (bij screening alle tussen de 6e en 10e dag; bij diagnostisch onderzoek tussen 16e en 28e dag) wel significantief.

- Onder passagère CHT wordt verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek, die aanwezig is in de eerste maanden en die spontaan, en binnen een jaar, verdwijnt. (Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd -  $\leq 70$  nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie - en/of de TSH-waarde verhoogd -  $\geq 10$  mE/l-geweest). Aan deze heterogene groep wordt in deze rapportage extra aandacht besteed. Volgens de genoemde criteria waren er 28 gevallen van passagère CHT, waarvan 5 met tijdelijk verlaagd T4- en verhoogd TSH-gehalte (passagère primaire hypothyreoïdie), 9 met tijdelijk alleen een verhoogd TSH (passagère hyperthyreotropinemie) en 14 met alleen tijdelijk verlaagd T4 (passagère hypothyroxinemie).

Bij de eerste 2 subgroepen met verhoogd TSH speelde in diverse gevallen het gebruik van jodium door moeder (in de zwangerschap) en kind een rol. 5 van deze 14 waren pre- of dysmatuur. Drie kregen gedurende korte tijd therapie (minder dan 14 dagen), één langere

tijd. De duur van de passagère CHT was bij vrijwel allen minder dan 2 maanden.

Bij de 14 zuigelingen met alleen verlaagd thyroxine waren er 5 prematuur en 3 dysmatuur. Deze groep zou nog met verscheidenen kunnen worden vermeerderd, namelijk van kinderen met hypothyroxinemie waarbij geen TBG werd bepaald en TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten; in de groep verwezenen betrof dit 10 gevallen. Voorts dient bij deze groep gerealiseerd dat vele prematuren ertoe zouden behoren indien daarbij dezelfde criteria zouden zijn gehanteerd als bij de à terme geboren. De duur van de passagère CHT was bij vrijwel allen minder dan 2-3 maanden. Geen van deze 14 zuigelingen kreeg therapie.

- Bij de 38 kinderen waarbij om diverse redenen geen diagnose werd gesteld was de oorzaak in de meeste gevallen het niet-responderen van de kinderarts. In 5 gevallen werd wegens prematuritas geen onderzoek verricht. (Het betrof prematuren die de hielprik ontvingen na de 9e dag en deswegen volgens het protocol ook bij verlaagd T4-gehalte wel werden verwezen).

Bij geen van de kinderen was er een positieve TSH-uitslag bij screening, behoudens bij 1 overleden kind.

*Hoofdstuk 5:* In Nederland werd gekozen voor screening op grond van zowel T4- als TSH-bepaling. In de meeste West-Europese landen wordt alleen op TSH gescreend; daarbij vindt de herkenning in een vroeg stadium van secundaire/tertiaire CHT niet plaats. Het nadeel van de gecombineerde screening is het hoge percentage van 2e hielprik en van verwijzing.

De voorspellende waarde, de kans op CHT, werd nagegaan van de verschillende combinaties van positieve en dubieuze testuitslagen bij 1e hielprik. De positieve TSH-screeningswaarden dragen veruit het meeste bij aan de voorspelling ten aanzien van permanente CHT, nl. in 54 van de 61 gevallen waarin de TSH-screeningswaarde bekend was. Vooral was de voorspellende waarde groot indien positieve TSH-waarde gepaard ging met positieve T4-screeningswaarde.

Tot heden is er nog geen melding van een CHT-patiënt die niet bij screening werd ontdekt. Gezien ook dit gegeven van de voorgaande jaren van screening vormt dit een zwaarwegend argument om geen fundamentele wijziging in de in Nederland gekozen screeningsmethodiek aan te brengen.

Overwogen moet worden de voor- en nadelen te bezien van een verminderde actie op dubieuze T4-waarde in combinatie met negatieve TSH. Wat dit voor de geborenen in 1986 zou betekenen is in de rapportage geïnvventariseerd. De verschillende procedure ten aanzien van de prematuren, welke de praktijk van de screening nadelige effecten heeft, maakt bij een afweging in deze mede deel uit.

## LITERATUUR

- ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Ver. voor Kindergeneesk., Utrecht
- DELANGE, F., BOURDOUX, P., ERMANS, A.M. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 369-393. Karger, Basel 1985
- DERKSEN-LUBSEN, G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift EUR, 1981
- DUSSAULT, J.H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 106-116. Karger, Basel 1985
- GAAG, R.D.VAN DER, DREXHAGE, H.A., DUSSAULT, J.H. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985: ii 246-250
- GOONS, M.A., VULSMA, T., VILJDER, J.J.M. DE. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1986; 54: 164-169
- HOLITZMANN, C., SLAZYK, W.E., CORDERO, J.F. et al. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. In: Andrews, L.B. (ed.): *Legal liability and quality assurance in newborn screening*. Chicago, American Bar Foundation, 1985, pp 28-37
- JONGE, G.A. DE. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1977; 45: 1-5
- KLEIN, A.H., MELTZER, S., KENNEY, F.N. Improved prognosis of congenital hypothyroidism treated before 3 months. *J. Pediat.* 1972; 81: 912-915
- KOK, J.H. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. Proefschrift UA, 1985
- KWARTAALRAPPORTIEN 'Over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria 1984-1986', bewerkt in het Referentieinstituut voor de CHT-screening te Rotterdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, door E. Ender, J.G.C. van de Meene, J.G. Loeber, J.F.W. Tertoolen en W. Schopman
- LA FRANCHI, S., HANNA, C.E., KRAINZ, Ph. et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: Results of the Northwest regional screening program. *Pediatrics* 1985; 76: 734-740
- MELJER, W.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1985; 53: 92-98
- MELJER, W.J. Rapportage van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT over de screening op CHT bij kinderen geboren in 1985. NIPG, Leiden, 1986
- MIYAI, K. Defect in hypothalamic-pituitary function. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol.14, pp 143-153. Karger, Basel, 1985
- NEW ENGLAND CONGENITAL HYPOTHYROID COLLABORATIVE: Pitfalls in screening for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1979; 70: 16-20





HOOFDLIJNEN 'NIEUWE WERKWIJZE NIPG',

goedgekeurd in Landelijke Advies Commissie CHT op 3 juli 1987,  
en in Landelijke Begeleidings Commissie CHT op 2 oktober 1987.

(Formulieren worden in samenspraak met  
potentiële invullers nog nader bijgesteld).



## INHOUD

1.	OVERZICHT VAN DOEL, TAKEN EN GEGEVENSSTROMEN. . . . .	I
2.	NIPG-WERKZAAMHEDEN. . . . .	III
2.1	Te verzamelen gegevens. . . . .	III
2.2	Diagnosen . . . . .	III
2.3	De methode van screening. . . . .	IV
2.4	Meetpunten. . . . .	V
2.5	Volledigheid en discrepanties . . . . .	VII
2.6	Rapportage. . . . .	IX
2.7	Appendix	
	a. overzicht van de evaluatie van de gehele screening. . .	XI
	b. (concept) kwartaallijst entadministratie. . . . .	XII
	c. (concept) Individuele gegevens van screening en verwij- zing. . . . .	XIV
	d. (concept) Individuele gegevens t.a.v. diagnose en therapie, van de kinderarts . . . . .	XV
	e. (concept) Individuele gegevens van kinderen met CHT op de leeftijd van 4 tot 5 jaar, van de kinderarts . . . .	XVI



## 1. OVERZICHT VAN DOEL, TAKEN EN GEGEVENSSTROMEN

Het *doel* van de evaluatie van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) is het scheppen van voorwaarden voor bewaking en begeleiding van de screening door de Landelijke Begeleidingscommissie (LBC)-CHT, waarin de diverse instanties die bij de screening betrokken zijn, zijn vertegenwoordigd (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Geneeskundige Hoofdinginspectie, Nationale Kruisvereniging, provinciale en grootste landelijke entadministraties, CHT-screeningslaboratoria, Ziekenfondsraad, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg, landelijke huisartsen en de Adviescommissie CHT, mede als subsectie van de sectie Endocrinologie Kindergeneeskunde). De centrale landelijke registratie kan tevens dienen als gegevensbank ten behoeve van researchprojecten; dit zal nader worden omschreven in een privacyreglement.

De *taken* van de LBC betreffen:

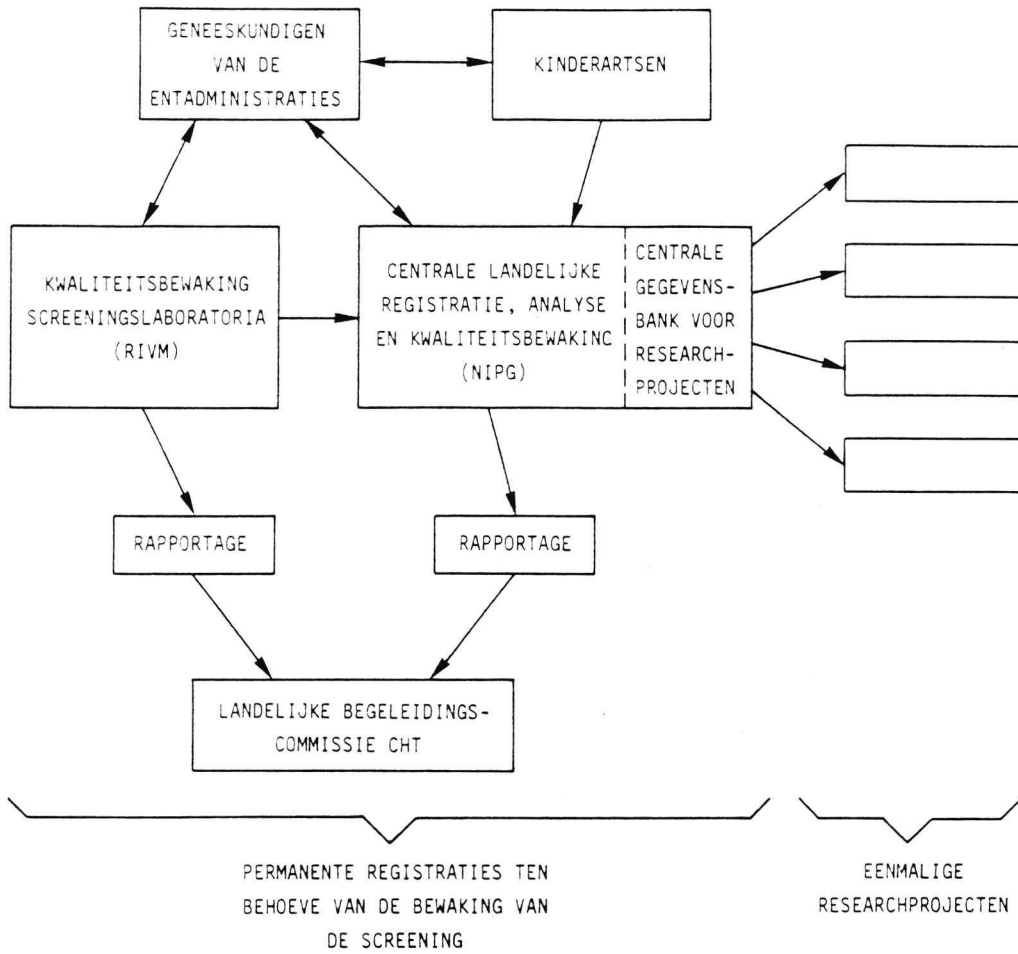
- het volgen van de deelname en een snelle, adequate route in de diverse fasen van het screeningsproces;
- evaluatie van de methode van screening en de gebruikte selectiecriteria;
- adequate instructie en informering aan ouders en zorgverleners;
- het opstellen van richtlijnen t.a.v. optimale diagnostiek en eventuele therapie van de bij de screening opgespoorde kinderen;
- het stimuleren van onderzoek op het gebied van CHT, o.a. t.a.v. de etiologie en wat betreft de beoordeling van de behandelingsresultaten.

De taken van het NIPG betreffen vooral de eerste twee. Sinds 1986 zijn deze opgenomen in het verstrekkingenpakket van de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten. Ten aanzien van advies betreffende diagnostiek en therapie functioneert de Adviescommissie CHT.

Een meer gedetailleerd overzicht van de gehele evaluatie van de CHT-screening wordt gegeven in appendix a (p. XI).

In onderstaand schema 1. worden de landelijke *gegevensstromen* t.a.v. de evaluatie van de CHT-screening weergegeven en de plaats van het NIPG daarbij.

Schena 1. De Landelijke gegevensstromen



## 2. NIPG-WERKZAAMHEDEN

### 2.1 Te verzamelen gegevens

De gegevens ten behoeve van de screening worden verzameld van de entadministraties (11 provinciale en 2 grootstedelijke), de 5 CHT-laboratoria en alle klinische kinderartsen, werkzaam in 8 universitaire centra en in  $\pm$  140-150 niet-universitaire ziekenhuizen. Het betreft getotaliseerde gegevens van alle pasgeborenen (jaarlijks thans  $\pm$  180.000) en individuele gegevens van alle verwezen kinderen ( $\pm$  700-800 per jaar).

De *getotaliseerde* gegevens worden ontvangen vanuit de entadministraties middels de kwartaallijsten (appendix b) en vanuit de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria. De eerste betreffen de aantallen geboren kinderen, de deelname aan de screening en de oorzaken van niet-deelname, de uitslagen van de eerste hielprik (ingedeeld in de categorieën negatief, dubieus en positief), de tweede hielprik (aantallen, uitslagen) en de verwijzingen naar een kinderarts. De gegevens van de CHT-laboratoria verschaffen de reden van vervolgonderzoek wat betreft T4- en TSH-uitslagen en de leeftijd bij eerste hielprik.

De *gegevens per individu* betreffen de screening, de verwijzing, het diagnostisch onderzoek en eventuele therapie en voorts het tijdpad. De gegevens van screening en verwijzing worden toegezonden door de geneeskundige van de entadministraties (appendix c), de gegevens van diagnose en eventuele therapie worden gevraagd aan de betreffende kinderarts (appendix d). Van veel kinderen met CHT wordt in een later stadium (4e-5e jaar) aan de kinderarts nogmaals de diagnose gevraagd, met name ook nadere sufclassificatie (appendix e).

### 2.2 Diagnosen

Het doel ten aanzien van de diagnostische conclusie is in eerste instantie een indeling in vier categorieën: 'geen CHT', 'passagère CHT', 'wel CHT' en 'nog geen conclusie mogelijk'. De uitslagen van eerste (en van eventueel tweede) serologisch onderzoek worden gevraagd, evenals de aanwezigheid van TBG-deficiëntie. Voorts naar wel/geen behandeling met schildklierhormoon. Bij CHT wordt gevraagd naar mogelijk reeds bekende

subclassificatie en in hoeverre er bij het eerste diagnostisch onderzoek verschijnselen waren van hypothyreoïdie. Bij *passagère* CHT wordt gevraagd naar eventuele jodiumexpositie bij moeder/kind.

In een later stadium (4e-5e jaar) wordt van de kinderen (met 'wel CHT' en 'passagère CHT') gevraagd om verificatie van de diagnose en om nadere subclassificatie. Met name wordt op elk formulier aan de kinderarts gevraagd of hij/zij bekend is met een geval van CHT dat niet bij screening werd ontdekt.

Onder *passagère* CHT wordt verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek, die aanwezig is in de neonatale periode en die spontaan verdwijnt. Tijdelijk zal daarbij de T4-waarde verlaagd ( $\leq 70$  nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie) en/of de TSH-waarde verhoogd ( $\geq 10$  mE/l) zijn geweest. Voor de evaluatie van de screening is de diagnose van belang, omdat hierbij niet van "fout-positieven" kan worden gesproken.

*TBG-deficiëntie*: bepaling van TBG ( $\leq 15$  mg/l), soms bepaling van T3-harsopname ( $\leq 80\%$ ), kan de diagnose bevestigen of uitsluiten. Bij deze kinderen is er vaak een verlaagd T4-gehalte, zonder dat het kind CHT heeft. Behandeling met schildklierhormoon op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is niet overeenkomstig de richtlijnen van de Werkmap voor kinderartsen (2e uitgave 1986).

### 2.3 De methode van screening

De methode van screening wordt gezien in relatie tot de resultaten over het afgelopen jaar/voorgaande jaren. Met name wordt de voorspellende waarde gezien bij de hielprik voor de verschillende combinaties van positieve en dubieuze testuitslagen. Beschreven wordt wat een eventuele verandering van procedure in de screeningsmethodiek zou betekenen in termen van niet-opgespoorde zuigelingen met CHT enerzijds, en wel vervolgde/verwezen zuigelingen met geen CHT anderzijds (verhouding fout-negatieven/fout-positieven).



## 2.4 Meetpunten

De gegevensverzameling bij de op grond van screening verwezen kinderen vindt plaats op drie meetpunten, zie schema 2.

Schema 2 De drie meetpunten bij de verzameling van gegevens betreffende het diagnostisch onderzoek

---

### MEETPUNTEN:

- I. Na eerste (tweede) diagnostisch onderzoek
    - bij alle op grond van screening verwezen kinderen (leeftijd: als regel ½ tot 3 maanden)
  - II. in het eerste jaar na de geboorte (2e kwartaal)
    - van kinderen waarbij na I 'nog geen conclusie mogelijk' was
    - van kinderen waarvan nog geen bericht werd ontvangen (leeftijd: 4 tot 15 maanden)
  - III. in het vierde jaar na de geboorte (2e kwartaal)
    - bij de geregistreeerde kinderen met CHT,
    - (bij kinderen bij wie na II 'nog geen conclusie mogelijk' was) (leeftijd: 4 tot 5 jaar)
- 

Het *eerste meetpunt* is de diagnose-stelling na het eerste (tweede) diagnostisch onderzoek: 'geen CHT', 'passagère CHT', 'wel CHT' of 'nog geen conclusie mogelijk'. Voorts wordt gevraagd naar mogelijke TBG-deficiëntie, bij CHT naar eventueel reeds bekende subclassificatie en naar therapie van schildklierhormoon, met datums van eventuele behandeling (appendix d). In veel gevallen zal deze diagnose-stelling plaats kunnen vinden tussen de leeftijd van twee weken en drie maanden.

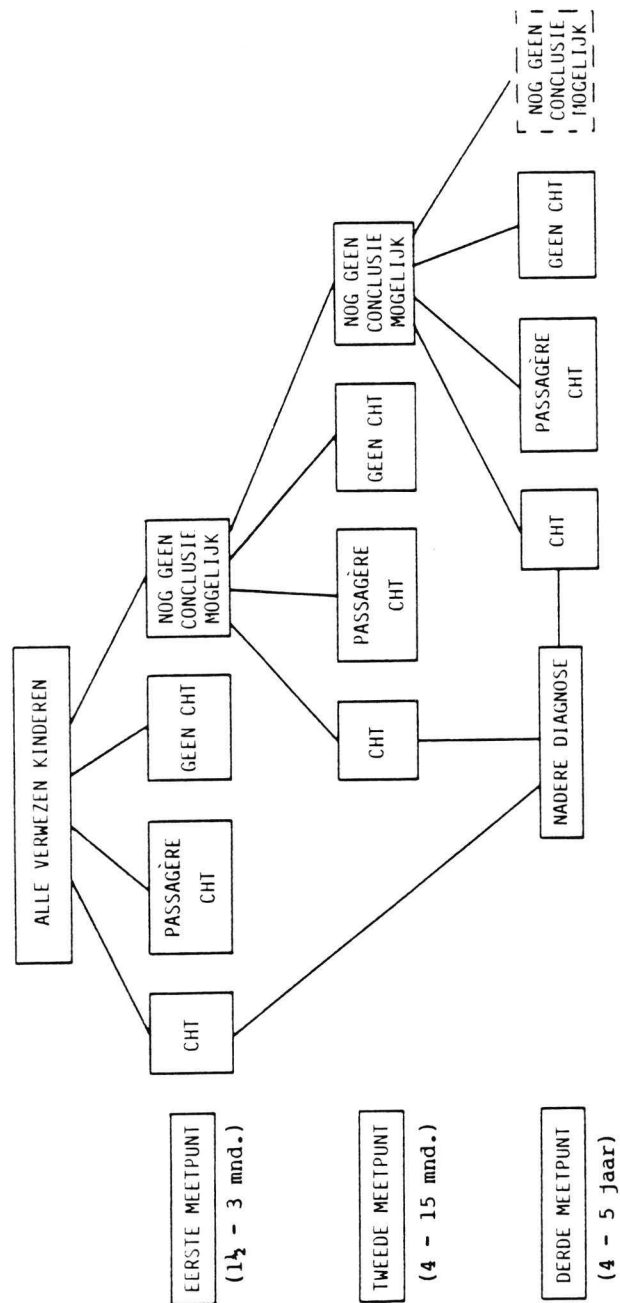
Het *tweede meetpunt* is in het tweede kwartaal volgend op het geboortjaar, bij die kinderen, bij wie na het eerste serologisch onderzoek nog geen conclusie mogelijk was, of nog geen bericht werd ontvangen. Aan de kinderarts wordt gevraagd wat nu de beoordeling is van de schildklierfunctie.

Het *derde meetpunt* is in het tweede kwartaal van het vijfde levensjaar waarbij nogmaals de beoordeling van de schildklierfunctie wordt opgevraagd bij de kinderen, bij wie volgens de laatste berichtgeving nog geen conclusie mogelijk was. Bij de kinderen met CHT wordt de diagnose geverifieerd naar de nadere aetiologie (appendix e).

In schema 3 wordt in een stroomdiagram de gegevensverzameling op de drie meetpunten weergegeven.

In schema 3 wordt in een stroomdiagram de gegevensverzameling op de drie meetpunten weergegeven.

Schema 3 Stroomdiagram van de gegevensverzameling bij de verwezen kinderen op de drie meetpunten



2.5 Volledigheid en discrepanties

De verzamelde gegevens worden gecontroleerd op volledigheid en discrepanties. Bij onvolledigheid worden de ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties wordt nadere informatie ingewonnen.

*Volledigheid*

- a. Ten aanzien van de *getotaliseerde* gegevens wordt in de eerste plaats nagegaan in hoeverre het aantal door de verschillende entadministraties opgegeven verwezen kinderen overeenstemt met de als zodanig in de NIPG-registratie opgenomen kinderen. Indien het aantal niet overeenstemt wordt nader nagegaan waardoor het verschil wordt veroorzaakt en wordt zo mogelijk gecorrigeerd. Voorts wordt als check op de volledigheid de aantallen bij het NIPG gemelde zuigelingen met positieve T4- en/of TSH-screeningsuitslagen vergeleken met de aantallen positieve T4- en TSH-bepalingen van de streeklaboratoria.
- b. Wat de *gegevens per individu* betreft:
- Gegevens van screening en verwijzing (appendix c): bij de entadministraties wordt navraag verricht indien van de verwezen kinderen de screeningsuitslagen niet volledig zijn.
  - Gegevens van diagnose en therapie (appendix d): de gegevens worden als volledig beschouwd, indien de volgende gegevens bekend zijn:
    - datum van het eerste diagnostisch-serologisch onderzoek;
    - de conclusie ten aanzien van de diagnose;
    - de volgende uitslagen
      - totaal T4 en/of vrij T4;
      - indien de laatste screening-TSH-waarde dubieus of positief is tevens de TSH-waarde;
      - indien totaal T4 verlaagd is ( $\leq 70$  nmol/l, bij niet-premature kinderen): al of niet TBG-deficiëntie.
    - wel/geen behandeling met schildklierhormoon, en bij behandeling de datum van de start van de behandeling;
  - Gegevens van nadere diagnose (appendix e) worden als volledig beschouwd indien bekend is:
    - of de diagnose CHT nog geldig is;
    - zo ja, de diagnostische categorie is ingevuld.

*Discrepanties*

De discrepanties betreffen vooral de door de kinderarts per individu verstrekte gegevens. De vermelde diagnose wordt overgenomen, tenzij er sprake is van een duidelijke discrepantie tussen de uitslagen van het diagnostisch onderzoek, de conclusie ten aanzien van de diagnose en het gegeven van wel/geen behandeling.

De belangrijkste discrepanties in de praktijk zijn:

- a. Discrepanties tussen uitslagen van het diagnostisch onderzoek en de conclusie ten aanzien van de diagnose:
  - de conclusie is 'geen CHT' terwijl
    - de serologische TSH-waarde  $\geq 10,0$  mE/l;
    - en/of de waarde van totaal T4  $\leq 70$  nmol/l bij niet-premature kinderen bij wie TBG-deficiëntie is uitgesloten;
  - de conclusie is 'CHT' terwijl de TSH-waarde  $< 10,0$  mE/l;
  - de conclusie is 'passagère CHT' terwijl
    - de TSH-waarde  $< 10$  mE/l;
    - en de T4-waarde  $> 70$  nmol/l;
  - de conclusie is 'geen passagère CHT' terwijl
    - de TSH-waarde  $\geq 10$  mE/l;
    - en de T4-waarde  $\leq 70$  nmol/l, waarbij prematuritas en TBG-deficiëntie is uitgesloten.
  
- b. Discrepanties tussen de conclusie ten aanzien van de diagnose en de gegevens over behandeling:
  - de conclusie is 'geen CHT', terwijl wel behandeld is met schildklierhormoon;
  - de conclusie is 'CHT', terwijl er niet behandeld is met schildklierhormoon.

## 2.6 Rapportage

Tweemaal per jaar wordt aan de LBC gerapporteerd over de screening, en wel:

- in het eerste kwartaal over de eerste resultaten van het voorgaande jaar (a);
- in het derde kwartaal:
  - een volledig jaarverslag van het voorgaande jaar (b), en
  - een aanvullend verslag op het jaarverslag van 4 jaar tevoren (c).

De rapportages worden als concept in de LBC besproken en daarna tot definitief verslag verwerkt.

ad a: Rapportage van de eerste resultaten van het voorgaande jaar. De gegevens vanuit de basisregistratie en vanuit de reeds ter beschikking staande gegevens van de kwartaallijsten (van de entadministraties) van het voorgaande jaar (in het algemeen van de eerste 3 kwartalen) dienen om reeds een globale indruk over de screening van het afgelopen jaar te geven. Als voorbeeld dient de rapportage van maart 1987 over 1986.

Het rapport bevat:

- de deelname en redenen van niet-deelname in vergelijking met de 2 voorgaande jaren;
- de tijdsduren betreffende de leeftijd van eerste hielprik;
- de verwijzingen (met dubieuze en positieve uitslagen) na 1e en 2e hielprik in vergelijking met de 2 voorgaande jaren;
- de diagnostische conclusies bij de kinderen die zijn verwezen op grond van alleen TSH-screeningswaarde en bij de overigen;
- samenvatting met eventuele wensen tot verbetering van de screening.

ad b: Volledig verslag van het voorgaande jaar.

Hierbij zijn tevens vervat de gegevens verkregen bij het z.g. tweede meetpunt.

Het rapport bevat onder meer:

- de deelname en redenen van niet-deelname, landelijk en per entadministratie;
- het beloop van de screening met uitslagen en aantal verwijzingen na 1e en 2e hielprik, de reden van vervolgonderzoek wat betreft T4- en TSH-waarde en de leeftijd bij 1e hielprik;

- de geregistreerde meldingen van de verwezen kinderen, de volledigheid hiervan en de leeftijd bij eerste diagnostisch onderzoek;
- diagnose van de verwezenen onderscheiden in permanente CHT (met tijdstip van de behandeling), passagère CHT, geen CHT en geen diagnose, met bespreking van voor de evaluatie van de screening bijzondere gevallen. Voorts de behandeling in relatie tot de diagnose en de diagnose naar entadministratie;
- de methode van screening met voorspellende waarden bij de hielprik. Eventuele wensen tot verandering van de methodiek; indien dit gewenst wordt geacht beschrijving van de betekenis van een eventuele verandering voor de verhouding fout-negatieven/fout-positieven;
- samenvatting.

ad c: Aanvullende rapportage t.a.v. het jaarverslag van 4 jaar tevoren.

Deze rapportage geeft aanvullende gegevens over het jaarcohort van ruim 4 jaar tevoren (dus b.v. in september 1988 van het geboortjaar 1983). Het betreft mede de gegevens verkregen bij het z.g. derde meetpunt. Die passages uit de jaarrapportage worden aangevuld die door de aanvullende gegevens worden beïnvloed. Dit zijn met name de passages die betrekking hebben op:

- de aantallen opgespoorde CHT-kinderen, in diagnostische categorieën;
- de screeningsmethode (met name de voorspellende waarde bij de hielprik) en de bespreking van eventuele fout-negatieven;
- bespreking met wensen ten aanzien van de screening;
- samenvatting.

Overzicht van de evaluatie van de gehele CHT-screening

1. Evaluatie van het screeningsproces in de gehele populatie:
  - deelname aan de screening (a)
  - uitslagen, aantallen en tijdspad van de screening (b)
 verwezen kinderen:
  - uitslagen, aantallen en tijdspad van de screening en van de verwijzing (c)
 Rapportage NIPG (a, b, c)  
 Rapportage Bergwegziekenhuis/RIVM (b)
  
2. Evaluatie van de screeningsmethode
  - laboratoriumtechniek (a)
  - geschiktheid van de screeningstest medio in het jaar volgend op het geboortjaar (b)  
 (met name voorspellende waarde van een positieve en negatieve test; aantal patiënten, aantal gemiste patiënten, sensitiviteit en eventuele beschrijving wat een verandering van procedure zou betekenen voor de verhouding fout-negatieven/fout-positieven)
  - geschiktheid van de screeningstest beoordeeld op grond van gegevens verkregen in het 5e levensjaar van de CHT-patiënten (c)  
 (voorspellende waarde etc., als hierboven)
 Rapportage Bergwegziekenhuis/RIVM (a)  
 Rapportages NIPG (b, c)
  
3. Evaluatie van het initiële diagnostische onderzoek
  - deelname aan het diagnostisch onderzoek
  - tijdstip van eerste serologisch onderzoek kinderarts
  - conclusie van het diagnostisch onderzoek (geen/wel CHT, met eventueel reeds bekende subclassificatie, passagère CHT, en geen conclusie mogelijk) op de 2 meetpunten, zie 2b en 2c
  - tijdstip van het begin van behandeling en van evt. beëindiging daarvan
  - behandeling in relatie tot diagnose
  - diagnose naar regio van entadministratie
 Rapportage NIPG
  
4. Evaluatie van nadere en aetiologische diagnostiek en behandeling van CHT-patiënten
  - aetiologische diagnostiek en behandeling (a)
  - diagnose en therapie (wel/geen behandeling) op de leeftijd van 4 jaar (b)
 Adviescommissie CHT en onderzoek vervolgdagnostiek (a)  
 Rapportage NIPG (b)
  
5. Evaluatie van groei (a) en ontwikkeling (b) van CHT-patiënten
  - Onderzoek vervolgdagnostiek (a)
  - Onderzoek psychomotorische ontwikkeling (b)

## (CONCEPT) KWARTAALGEGEVENS ENTADMINISTRATIE

Bestemd voor evaluatieonderzoek van de screening op CHT, in opdracht van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT

sturen aan:

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Postbus 124 - 2300 AC Leiden

gegevens over het ... kwartaal 19..

provincie/regio/gemeente .....

aantal geboren

aantal onderzocht

aantal niet onderzocht

reden van niet verrichten van onderzoek (aantal):

weigering

overleden

vertrokken

medisch of ethisch bezwaar

onbekend/gemist



## (CONCEPT) KWARTAALGEGEVENS ENTADMINISTRATIE

Uitslag van de eerste hielprik:aantal gescreende kinderen 

- negatief .....  
 - dubieus .....  
 - positief .....  
 - onvoldoende vulling .....  
 - anders, nl. ....  
 .....  
 .....

na deze hielprik werden:

- verwezen naar kinderarts.....  
 - niet verwezen\* naar  
 kinderarts .....

Uitslag van de tweede hielprik:aantal voor de tweede maal   
gescreende kinderen

- negatief .....  
 - dubieus .....  
 - positief .....  
 - onvoldoende vulling .....  
 - anders, nl. ....  
 .....  
 .....

na deze hielprik werden:

- verwezen .....  
 - niet verwezen .....

Het zou kunnen voorkomen dat een derde (of zelfs een vierde) hielprik werd afgenomen. In dit kwartaal is dit in .. gevallen voorgekomen.

De bovenvermelde tweede hielprik kan verricht zijn ondanks een negatieve uitslag van het eerste onderzoek. Dit is voorgekomen in ..... gevallen. Deze gevallen zijn opgenomen in bovenstaande kolom 'uitslag tweede hielprik'.

---

\*Als enige reden voor niet verwijzen naar kinderarts bij positieve uitslag(en) geldt prematuritas (zowel zwangerschapsduur  $\leq$  36 wk. als geboortegewicht  $\leq$  2500 g; daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6-9 dagen zijn verricht).

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO  
 Postbus 124 - 2300 AC Leiden  
 secretariaat CHT-projekt: 071 - 178807

In het kader van het landelijk screeningsonderzoek naar fenylketonurie/congenitale hypothyreoïdie meld ik hierbij de resultaten welke aanleiding zijn geweest de huisarts te verzoeken het kind naar een kinderarts te verwijzen.

Pasgeborene

naam .....

geslacht ( ) jongen ( ) meisje

geboortedatum .....

geboorteplaats .....

woonplaats ...../provincie.....

geboortegewicht ..... gram

zwangerschapsduur ..... weken

Uitslagen

PKU 1e hielprik datum afname .....

fenylalaninegehalte .....mmol/L

2e hielprik datum afname .....

fenylalaninegehalte ..... mmol/L

CHT 1e hielprik datum afname .....

T4-gehalte ..... pg/stans

..... s.d.

TSH-gehalte ..... uE/stans

2e hielprik datum afname .....

T4-gehalte ..... pg/stans

..... s.d.

TSH-gehalte ..... uE/stans

Het kind wordt verwezen naar kinderarts .....

werkzaam in het .....ziekenhuis te.....

Datum van melding aan huisarts voor verwijzing .....

(hetgeen inhoudt dat het groene NIPG-standaardformulier is verzonden naar de kinderarts).

s.v.p. naam vermelden of stempel:  
 Provinciaal arts van de jeugdgezondheidszorg van de provincie/regio  
 .....  
 Arts van de GG&GD te  
 .....

CONCEPTHIER NIET  
INVULLEN

Basisgegevens bestemd voor de evaluatie van de screening op CHT, in opdracht van de LANDELIJKE BEGELEIDINGSKOMMISSIE CHT.

Naam/initialen ..... naam kinderarts .....  
 geslacht ( ) jongen ( ) meisje naam/stempel ziekenhuis:  
 geboortedatum .....  
 geboortegewicht ..... gram  
 zwangerschapsduur ..... weken

Uitslagen diagnostisch serumonderzoek (geen hiepruitslagen)

<u>eerste onderzoek datum</u> .....		<u>evt. tweede onderzoek datum</u> .....	
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
vrij T4	pmol/L	vrij T4	pmol/L
wijst T3-harsopname of ( ) ja TBG-test op TBG-defi- ( )nee ciëntie?		wijst T3-harsopname of ( ) ja TBG-test op TBG-deficiëntie?( )nee	

Diagnose:

- geen CHT
- wel CHT. Zo ja, subclassificatie .....  
 (bij voorkeur d.m.v. copie van de ontslagbrief).  
 Bij eerste diagnostisch onderzoek verschijnselen van CHT:  
 ( ) nee; ( ) ja, welke .....
- passagère CHT bij diagnostisch onderzoek. Zo ja:  
 ( ) jodiumexpositie moeder/kind, evt. toelichting .....  
 ( ) andere bijzonderheden, welke .....
- nog geen conclusie mogelijk

Was/is er behandeling met schildklierhormoon? ( ) ja ( ) nee  
 zo ja, van ..... tot .....

Opmerkingen:

.....  
 .....

*Het is van belang dat geen kinderen met CHT worden gemist. Mocht u een geval bekend zijn dat niet bij screening is ontdekt, dan gaarne melding bij het NIPG.*

Nederlands instituut voor Prae-  
 ventieve Gezondheidszorg TNO  
 Wassenaarseweg 56  
 2333 AL LEIDEN  
 t.a.v. dr. G.J. Vaandraager

U wordt verzocht dit formulier te-  
 rug te zenden met gebruikmaking van  
 bijgevoegde antwoordenvolp.  
 CHT-secretariaat: 071-178807

Aanvullende gegevens op de leeftijd van 4 tot 5 jaar van kinderen met diagnose CHT, bestemd voor de evaluatie van de CHT-screening, in opdracht van de LANDELIJKE BEGELEIDINGSCOMMISSIE CHT.

Algemene gegevens

naam ..... naam kinderarts .....  
 geslacht ( )jongen ( )meisje naam/stempel ziekenhuis:  
 geboortedatum .....

Behandelend kinderarts

Is patiëntje nog onder uw behandeling ja ( ) nee ( )  
 Zo nee: Wilt u ons dit formulier retourneren, met vermelding van de  
 thans behandelend kinderarts? .....

Diagnose

Is de diagnose CHT nog geldig? ja ( ) nee ( )  
 Zo nee, was het een passagère CHT? ja ( ) nee ( )

• Indien *passagère* CHT bij diagnostisch onderzoek:  
 op grond waarvan passagère .....

- jodiumexpositie moeder/kind, evt.toelichting.....  
 andere bijzonderheden, welke:.....

• Indien *niet-passagère* CHT:

Primaire hypothyreoïdie

- aanlegstoornis - metabole stoornis - andere oorzaak,  
 aplasie  trapping-defect  welke.....  
 hypoplasie  organificatie-defect .....  
 ectopie  dejodase-effect  
 Tg-synthese-defect  
 andere, welke .....

Geen classificatie

Secundaire/tertiaire hypothyreoïdie

Behandeling met schildklierhormoon van ..... tot .....  
 (Gaarne bijzonderheden in de vorm van een copie van de ontslagbrief)

Opmerkingen:

.....  
 .....

Gaarne spoedige terugzending  
 met gebruik van bijgevoegde  
 enveloppe

NIPG/TNO, Postbus 124,  
 2300 AC Leiden, Tel. 071-17 88 88