

UWM UQO
V10
(3)

P.H. Verkerk
G.J. Vaandrager

RAPPORTAGE VAN DE SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE
BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1988

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

IBISSTAMBOEKNUMMER

5876 / 000

Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG-TNO

LEIDEN

oktober 1989

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Wassenaarseweg 56 Leiden

Postadres:
Postbus 124
2300 AC Leiden

Telefoon: 071 - 178 888

© 1989 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Publikatienummer 89091

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 door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

INHOUDSOPGAVE

| | pag. |
|---|------|
| INLEIDING | 1 |
| 1. DEELNAME AAN DE SCREENING | 2 |
| 2. BELOOP VAN DE SCREENING | 4 |
| 2.1 De uitvoering van de screening | 4 |
| 2.1.1 Uitzonderingspositie prematuren | 5 |
| 2.2 Screeningsuitslagen en verwijzingen | 6 |
| 2.3 Leeftijd bij eerste hielprik | 8 |
| 3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN | 10 |
| 3.1 Geregistreeerde meldingen | 10 |
| 3.2 Tijdsduren | 11 |
| 3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen | 11 |
| 4. DIAGNOSEN | 13 |
| 4.1 Permanente CHT (zie tabel 10) | 13 |
| 4.1.1 Primaire CHT | 17 |
| 4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT | 18 |
| 4.2 Passagère CHT (zie tabel 14) | 18 |
| 4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 14; B 1) | 20 |
| 4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 14; B 2-20) | 21 |
| 4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 14; B 21-35) | 22 |
| 4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 16) | 24 |
| 4.4 Geen CHT | 24 |
| 4.4.1 TBG-deficiëntie | 25 |
| 4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend | 27 |
| 4.6 Behandeling in relatie tot diagnose | 27 |
| 4.7 Diagnose naar regio van entadministratie | 28 |
| 5. DE METHODE VAN SCREENING | 29 |
| 5.1 De positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure | 29 |
| 5.2 De negatief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure | 31 |

| | |
|-----------------|----|
| 6. SAMENVATTING | 32 |
| LITERATUUR | 35 |
| BIJLAGE | 39 |

INLEIDING

In dit rapport wordt verslag uitgebracht van de screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) over alle in 1988 in Nederland geboren kinderen. De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de voorgaande jaren. In het laatste hoofdstuk wordt de voorspellende waarde van de screening gezien. Voor de Commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidings Commissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging moet uitbrengen zijn met name deze gegevens van belang.

De meer gestructureerde werkwijze en de automatisering in het kader van de 'Nieuwe werkwijze NIPG', waarvan de hoofdlijnen in de bijlage van de rapportage over 1986 werden gegeven begint zijn vruchten af te werpen. Wel vergt het volledig krijgen van de gegevens veel tijd. In dit verband dient de goede samenwerking vermeld te worden met de Werkgroep Experimentele Paediatrische Endocrinologie in Amsterdam en de Adviescommissie CHT.

De NIPG-project groep bestaat thans uit G.J. Vaandrager, A.M. Kleijn-Krom en P.H. Verkerk.

Dank wordt voorts wederom gebracht aan allen die meewerkten aan de neonatale screening, speciaal aan de provinciale en grootstedelijke entadministraties, de CHT-laboratoria, en alle artsen jeugdgezondheidszorg en klinische kinderartsen. Slechts door de medewerking van velen, verenigd in een goede landelijke organisatie, is de screening op CHT en de rapportage ervan mogelijk.

1. DEELNAME AAN DE SCREENING

In 1988 werd bij 184.773 van de 185.553 pasgeborenen in Nederland hielprikonderzoek verricht, dit is 99,58%. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,76% onderzocht. In 1987 was dit eveneens 99,76% en in 1986 99,73%.

De redenen voor niet-deelname worden hieronder weergegeven, in vergelijking met 1987 en 1986. De gegevens werden ontleend aan de kwartaallijsten van de provinciale en grootstedelijke entadministraties.

Tabel 1 De redenen van niet-deelname aan de CHT-screening in 1988 in getal en per 1000, in 1987 en 1986 per 1000. (Gegevens ontleend aan de entadministraties)

| Redenen | 1988 | | 1987 | 1986 |
|----------------------------|----------|------|---------|---------|
| | (aantal) | o/oo | o/oo | o/oo |
| Weigering en bezwaar | 261 | 1,4 | 1,4 | 1,6 |
| Overleden | 333 | 1,8 | 1,8 | 1,9 |
| Vertrokken | 55 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| Onbekend | 131 | 0,7 | 0,8 | 0,8 |
| Totaal aantal pasgeborenen | 185.553 | | 185.463 | 183.563 |

Conclusie: de deelname is evenals in de voorgaande jaren zeer hoog.

Tabel 2 toont de deelname per entadministratie. In tegenstelling tot de overige entadministraties, die slechts 1 provincie beslaan, heeft de entadministratie Overijssel als verzorgingsgebied twee provincies (Flevoland en Overijssel). Er werken 3 artsen jeugdgezondheidszorg, met als regio: W. Overijssel, Twente en Flevoland. Om deze drie artsen een overzicht te geven over hun regio en omdat Flevoland en Overijssel niet gebruik maken van hetzelfde CHT laboratorium werd besloten om vanaf 1988 de resultaten van deze entadministratie afzonderlijk voor de drie regio's te presenteren.

Tabel 2 De deelname en de redenen van niet-deelname aan CHT-screening, per entadministratie; geboortjaar 1988

| Regio van de entadministratie | Geborenen | gescreend | niet-gescreend | Redenen van niet deelname | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|----------------|---------------------------|-----------|------------|----------|
| | | | | weigering/ bezwaar | overleden | vertrokken | onbekend |
| Groningen | 6245 | 6240 | 5 (0.08%) | 4 | 0 | 1 | 0 |
| Friesland | 7423 | 7407 | 16 (0.22%) | 8 | 8 | 0 | 0 |
| Drenthe | 5219 | 5211 | 8 (0.15%) | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Twente | 7144 | 7132 | 12 (0.17%) | 6 | 5 | 0 | 1 |
| W.Overijssel | 7001 | 6946 | 55 (0.79%) | 37 | 17 | 1 | 0 |
| Flevopolder | 2690 | 2680 | 10 (0.37%) | 3 | 6 | 1 | 0 |
| Gelderland | 22463 | 22345 | 118 (0.53%) | 32 | 37 | 6 | 43 |
| Utrecht | 12818 | 12751 | 67 (0.52%) | 30 | 23 | 9 | 5 |
| Noord-Holland (excl. Amsterd.) | 20507 | 20455 | 52 (0.25%) | 23 | 25 | 0 | 4 |
| Amsterdam | 8694 | 8649 | 45 (0.52%) | 11 | 13 | 15 | 6 |
| Zuid-Holland (excl. Rotterd.) | 34755 | 34592 | 163 (0.47%) | 44 | 55 | 0 | 64 |
| Rotterdam | 6735 | 6690 | 45 (0.67%) | 6 | 26 | 7 | 6 |
| Zeeland | 4181 | 4155 | 26 (0.62%) | 17 | 4 | 3 | 2 |
| Noord-Brabant | 26766 | 26665 | 101 (0.38%) | 28 | 61 | 12 | 0 |
| Limburg | 12912 | 12855 | 57 (0.44%) | 8 | 49 | 0 | 0 |
| Nederland | 185553 | 184773 | 780 (0.42%) | 261 | 333 | 55 | 131 |

Conclusie: de hoge deelname geldt voor alle regio's.

2. BELOOP VAN DE SCREENING

Na een korte weergave van de uitvoering van de CHT-screening in Nederland (2.1) wordt het beloop van de screening besproken aan de hand van de uitslagen van eerste en tweede hielprik en de verwijzingen (2.2) en de leeftijd van de zuigelingen bij de eerste hielprik (2.3).

De gegevens zijn ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties en van de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria. De getotaliseerde gegevens van 1988 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/met 8 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) is dit een indicatie voor directe verwijzing naar de kinderarts. Indien de waarden in geringe mate afwijkend zijn ('dubieus'), is het een indicatie voor een tweede hielprik. Indien daarbij de uitslag wederom dubieus dan wel positief is, is dit eveneens een verwijsindicatie (zie tabel 3a en 3b).

Tabel 3a Actie bij uitslag van eerste hielprik

| T4 (s.d.) | TSH (μ 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 (-2,9 - -2,1) | 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 ($\mu\text{E}/\text{pons}$) | | |
|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | positief ($\geq 0,20$) | dubieus ($0,11 - 0,19$) | negatief ($\leq 0,10$) |
| positief ($\leq -3,0$) | verwijzen | verwijzen | verwijzen* |
| dubieus ($-2,9 - -2,1$) | 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 medio 1982 de selectiecriteria voor deze groep herzien en houdt de screening bij prematuren in dat bij pasgeborenen met zowel een zwangerschapsduur van ≤ 36 weken als een geboortegewicht van ≤ 2500 gram alleen het TSH als criterium voor vervolgonderzoek of voor verwijzing wordt gehanteerd. Daarbij moet de hielprik op de leeftijd van 6 t/m 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 181.183, dit is 98.06% van het aantal gescreende kinderen (in 1987 was dit percentage 98,17%, in 1986 98,30%). Het aantal en het percentage herhalingsonderzoeken en verwijzingen wordt in tabel 4 weergegeven, in vergelijking met de twee voorgaande jaren.

Het percentage geïndiceerde 2e hielprikken ten opzichte van het totale aantal gescreenden bedroeg 1,79%. In 1987 was dit 1,68% en in 1986 1,54%. Het merendeel van de tweede hielprikken wordt verricht omdat er sprake is van een dubieuze uitslag. Het percentage onvoldoende vullingen is dit jaar 0,67% van het aantal gescreenden. In 1987 was dit percentage 0,48% en in 1986 0,43%.

Blijkens de opgave werd bij 16 zuigelingen geen 2e hielprik verricht hoewel dit wel geïndiceerd was. De reden is bijvoorbeeld weigering van de ouders of overlijden van het kind. Het aantal verwezen kinderen na de 1e of 2e hielprik bedroeg 927. Bij de 2e hielprik was het aantal onvoldoende vullingen 22. Er werden 13 kinderen ingestuurd na 3 of meerdere hielprikken. Het totale aantal verwezen kinderen volgens de kwartaallijsten is derhalve 940.

Conclusie: Het percentage onvoldoende vullingen neemt de laatste jaren toe.

Tabel 4 Uitslagen en verwijzingen van 1e en 2e hielprik in 1988 (aantallen en percentages) en in 1987 en 1986 (percentages). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

| | 1988 | | 1987 | 1986 |
|---|--------|-------|--------|--------|
| | aantal | % * | % * | % * |
| Na 1e hielprik: | | | | |
| Negatief | 181183 | 98.06 | 98.17 | 98.30 |
| Dubieus | 2059 | 1.11 | 1.20 | 1.11 |
| Positief | 281 | 0.15 | 0.14 | 0.13 |
| Onvoldoende vulling | 1247 | 0.67 | 0.48 | 0.43 |
| te vroeg geprikt | 3 | 0.00 | | |
| Na 2e hielprik: | | | | |
| Negatief | 2598 | 1.41 | 1.33 | 1.24 |
| Dubieus^ + positief | 654 | 0.35 | 0.28 | 0.26 |
| <hr/> | | | | |
| Totaal verwezen na de 1e of 2e hielprik | 927 | 0.50 | 0.43 | 0.40 |
| <hr/> | | | | |
| Totaal gescreend | 184773 | | 184686 | 182725 |

* Van het totale aantal gescreende zuigelingen
^ en 1e hielprik eveneens dubieus

Tabel 5 toont de uitslagen en de verwijzingen na eerste en tweede screening per entadministratie van de woonplaats. In Rotterdam, Limburg en in Noord Brabant is het percentage percentage onvoldoende vullingen ten opzichte van het aantal gescreenden het laagst en wel minder dan 0,10%. In Utrecht is het percentage het hoogst en wel 1,73%. Van de overige entadministraties heeft alleen Amsterdam (1,43%), Noord Holland (1,17%) en de Flevopolder een percentage groter dan 1%.

Conclusie: Er is een vrij grote spreiding tussen de verschillende entadministraties in het percentage onvoldoende vullingen. Deze varieert van 0% (Rotterdam) tot 1,73% (Utrecht).

Tabel 5 Screeningsuitslagen en verwijzingen na eerste en tweede hiehprik in 1988, per entadministratie. Gegevens van de kwartaallijsten van de entadministraties

| | gescreend | na 1e hiehprik | | | | | na 2e hiehprik | | verwezen | |
|--------------------------|-----------|----------------|------|------|----------------|------|----------------|----------------|----------|------|
| | | neg. | dub. | pos. | onvold.vulling | | neg. | dub. + pos. | n | % * |
| | | | | | n | % * | | | | |
| Groningen | 6240 | 6155 | 67 | 5 | 13 | 0.21 | 62 | 18 | 23 | 0.37 |
| Friesland | 7407 | 7285 | 66 | 15 | 41 | 0.55 | 80 | 24 | 38 | 0.51 |
| Drenthe | 5211 | 5111 | 49 | 10 | 41 | 0.79 | 63 | 21 | 31 | 0.59 |
| Twente | 7132 | 6988 | 70 | 19 | 55 | 0.77 | 101 | 21 | 40 | 0.56 |
| W.Overijssel | 6946 | 6797 | 89 | 6 | 54 | 0.78 | 106 | 35 | 41 | 0.59 |
| Flevopolder | 2680 | 2626 | 22 | 4 | 28 | 1.04 | 38 | 12 | 16 | 0.60 |
| Gelderland | 22345 | 21884 | 259 | 41 | 161 | 0.72 | 298 | 100 | 137 | 0.61 |
| Utrecht | 12751 | 12417 | 93 | 21 | 220 | 1.73 | 264 | 40 | 61 | 0.48 |
| N.Holland (excl.Adam) | 20455 | 20016 | 171 | 29 | 239 | 1.17 | 348 | 59 | 88 | 0.43 |
| Amsterdam | 8649 | 8394 | 115 | 13 | 124 | 1.43 | 188 | 51 | 64 | 0.74 |
| Z.Holland (excl.Rdam) | 34592 | 33931 | 372 | 52 | 237 | 0.69 | 475 | 131 | 183 | 0.53 |
| Rotterdam | 6690 | 6599 | 76 | 15 | 0 | 0.00 | 53 | 23 | 38 | 0.57 |
| Zeeland | 4155 | 4117 | 23 | 4 | 11 | 0.26 | 31 | 3 | 7 | 0.17 |
| N.Brabant | 26665 | 26168 | 444 | 34 | 19 | 0.07 | 368 | 92 | 123 | 0.46 |
| Limburg | 12855 | 12695 | 143 | 13 | 4 | 0.03 | 123 | 24 | 37 | 0.29 |
| Nederland | 184773 | 181183 | 2059 | 281 | 1247 | 0.67 | 2598 | 654 | 927 | 0.50 |

* ten opzichte van het aantal gescreenden

Tabel 6 geeft een overzicht van het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op CHT en PKU en de verschillen tussen deze percentages. Het percentage onvoldoende vullingen voor heel Nederland is bij de screening op CHT 0,67% en bij de screening op PKU 0,42%.

In Amsterdam en Rotterdam zijn de verschillen tussen de percentages het grootst. In Amsterdam is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening 0,07%, terwijl het bij de CHT-screening 1,43% bedraagt. In Rotterdam daarentegen is het percentage onvoldoende vullingen bij de PKU-screening het hoogst en wel 1,23%, terwijl er bij de CHT-screening geen onvoldoende vullingen voorkwamen.

Conclusie: het percentage onvoldoende vullingen bij de screening op CHT is groter dan bij de screening op PKU, hetgeen verklaard kan worden doordat er bij de PKU-screening met minder materiaal volstaan kan worden. Bij uitsplitsing naar entadministratie blijkt dat deze verschillen niet overal gelijk zijn.

Tabel 6 Percentages onvoldoende vullingen (% OV) bij de eerste hielprik t.o.v. het aantal gescreenden bij de screening op PKU en CHT en het verschil van deze percentages naar de entadministratie van de woonplaats van het kind. Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

| | % OV bij de screening op CHT | % OV bij de screening op PKU | verschil in het % OV bij de CHT en PKU screening |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| Groningen | 0.21 | 0.03 | 0.18 |
| Friesland | 0.55 | 0.00 | 0.55 |
| Drenthe | 0.79 | 0.00 | 0.79 |
| Twente | 0.77 | 0.10 | 0.67 |
| W.Overijssel | 0.78 | 0.01 | 0.77 |
| Flevopolder | 1.04 | 0.11 | 0.93 |
| Gelderland | 0.72 | 0.72 | 0.00 |
| Utrecht | 1.73 | 1.73 | 0.00 |
| N.Holland (excl. Adam) | 1.17 | 0.05 | 1.12 |
| Amsterdam | 1.43 | 0.07 | 1.36 |
| Z.Holland (excl. Rdam) | 0.69 | 0.69 | 0.00 |
| Rotterdam | 0.00 | 1.23 | -1.23 |
| Zeeland | 0.26 | 0.43 | -0.17 |
| N.Brabant | 0.07 | 0.09 | -0.02 |
| Limburg | 0.03 | 0.03 | 0.00 |
| Totaal | 0.67 | 0.42 | 0.25 |

2.3 Leeftijd bij de eerste hielprik

De gegevens van de leeftijd van alle pasgeborenen bij de eerste hielprik zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (1988).

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 1988, 1987 en 1986 het gemiddelde van deze percentages weergegeven. Door gebruik van dezelfde berekening is vergelijking tussen de jaren mogelijk. Het betreft de waarden op de leeftijd van 9 dagen en voorts op de leeftijd van 14 dagen. Evenals in de voorgaande jaren heeft naar schatting slechts 75% van de kinderen op de leeftijd van 9 dagen en nog geen 90% op de leeftijd van 14 dagen de eerste hielprik ontvangen.

Tabel 7 Cumulatieve percentages van deelname aan de CHT-screening (eerste hielprik) op de leeftijd van 9 en 14 dagen in 1988, 1987 en 1986; gemiddelde van de vier kwartalen. Gegevens ontleend aan de kwartaalrapportages van de CHT-laboratoria. (Het betreft per kwartaal de gegevens van ongeveer 200 kinderen van elk van de 5 laboratoria).

| Leeftijd (in dagen) | 1988 cum % | 1987 cum % | 1986 cum % |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 9 | 74,0 | 75,7 | 74,8 |
| 14 | 86,8 | 88,0 | 88,0 |

Op dezelfde wijze werd het percentage zuigelingen berekend dat reeds vóór de 6e levensdag (de eerste aanbevolen dag) de eerste hielprik ontving. Dit bedroeg 1,8%, in 1987 was dit 1,4%.

Conclusie: Nog steeds ontvangen vrij veel kinderen de eerste hielprik na de voorgeschreven leeftijd van 6 t/m 8 dagen.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen; de geregistreeerde meldingen (3.1), de tijdsduren (3.2) en de niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen (3.3).

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 Geregistreeerde meldingen

Over het geboortjaar 1988 kwam bij het NIPG van 944 kinderen melding binnen van verwijzing vanuit de entadministraties en/of de kinderartsen. Hetgeen redelijk overeenkomt met de 940 kinderen die volgens de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) verwezen zijn.

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

Tabel 8 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1988, per entadministratie van de woonplaats

| Regio entadministratie | aantal meldingen |
|---------------------------------|------------------|
| Groningen | 26 |
| Friesland | 39 |
| Drenthe | 31 |
| Flevopolder | 18 |
| West-Overijssel | 39 |
| Twente | 40 |
| Gelderland | 145 |
| Utrecht | 43 |
| Noord-Holland (excl. Amsterdam) | 86 |
| Amsterdam | 66 |
| Zuid-Holland (excl. Rotterdam) | 177 |
| Rotterdam | 36 |
| Zeeland | 8 |
| Noord-Brabant | 125 |
| Limburg | 43 |
| Onbekend | 22 |
| Totaal | 944 |

3.2 Tijdsduren

Bij de populatie verwezen kinderen (944) was in 59 gevallen de datum van eerste hielprik onbekend. Van de overige 885 kregen 619 kinderen de eerste hielprik voor de 10e levensdag (70%) en 185 kinderen tussen de 10e en de 15e levensdag (cum. % 91). In 1987 waren deze percentages respectievelijk 69% en 89%.

Tabel 9 toont van de populatie verwezen kinderen de leeftijdsverdeling bij het eerste diagnostisch onderzoek.

Tabel 9 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen (N=944) over het geboortjaar 1988

| Leeftijd in dagen | bij het eerste diagnostisch onderzoek | | hiervan verwezen na: | | | |
|-------------------|---------------------------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|
| | n | cum % | eerste hielprik | | tweede hielprik | |
| | n | cum % | n | cum % | n | cum % |
| 0 - 13 | 68 | 8 | 48 | 21 | 20 | 3 |
| 14 - 20 | 158 | 27 | 95 | 61 | 63 | 14 |
| 21 - 27 | 237 | 55 | 38 | 78 | 199 | 46 |
| 28 - 41 | 255 | 85 | 28 | 90 | 227 | 83 |
| 42 - 55 | 77 | 94 | 12 | 95 | 65 | 93 |
| > 55 | 53 | 100 | 12 | 100 | 41 | 100 |
| | 848 [^] | | 233 | | 615 | |

[^] Van 96 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Conclusie: Het diagnostisch onderzoek bij de op grond van de screening verwezen kinderen vindt in een laat stadium plaats. 27% Van de kinderen werd voor de leeftijd van 21 dagen onderzocht en 55% voor de leeftijd van 28 dagen. Voor een groot deel worden de lage percentages veroorzaakt door het grote aantal verwezenen na een 2e hielprik. In 1987 werd 57% van de kinderen voor de leeftijd van 28 dagen onderzocht.

3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen

Gezien de relatief ingewikkelde screeningsprocedure (zie 2.1) is het te verwachten dat daarbij fouten optreden. In de populatie verwezen kinderen kon dit worden nagegaan, en wel wat betreft:

- kinderen die ten onrechte werden verwezen; en
- kinderen waarbij een 2e hielprik overbodig was.

- Van de in totaal 944 verwezenen waren er 22 (= 2,3%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In 1987 was dit 3,5%. Op het totaal aan gescreende kinderen is dit 0,012%. Het merendeel, namelijk 19 kinderen, betrof prematuren.
- 28 Kinderen kregen een tweede hieiprik hoewel ze op basis van de eerste hieiprik reeds ingestuurd hadden kunnen worden. Mogelijk speelt hierbij een rol dat de TSH-waarde later bekend is dan de T4-waarde en dat op grond van alleen de T4-waarde besloten is tot een tweede hieiprik. Het betrof allen niet-prematuren.

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan gescreende kinderen (0,012%) werd ten onrechte verwezen.

4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 944 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. Het bestand wordt continu bijgewerkt. In dit rapport werd uitgegaan van het bestand op 4-08-1989.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

| | |
|---|-----|
| PERMANENTE CHT | 50 |
| PASSAGERE CHT | 35 |
| GEEN CHT | 806 |
| (NOG) GEEN CONCLUSIE | 17 |
| GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND | 36 |
| | --- |
| | 944 |

Op elk van deze diagnosegroepen wordt in het kader van evaluatie van de screening hieronder nader ingegaan (4.1 - 4.5). Hierna worden de discrepanties tussen diagnose en behandeling besproken (4.6). Het hoofdstuk wordt besloten met de diagnosen naar regio van entadministratie (4.7).

4.1 Permanente CHT (zie tabel 10)

Definitie

Van permanente CHT, in tegenstelling tot passagère CHT, wordt gesproken indien de opgespoorde hypofunctie van de schildklier meer dan een jaar bestaat, c.q. geacht wordt te zullen blijven bestaan. De grens van één jaar is hierbij arbitrair. Bij de meeste gevallen (met stoornis in de aanleg van de schildklier) is het permanente karakter duidelijk. In enkele gevallen (van secundaire/tertiaire hypothyreoïdie en van partiële dyshormonogenese) kan binnen een jaar de schildklierfunctie echter genormaliseerd zijn. Kinderen die overleden zijn voor het 1e levensjaar en waarbij de diagnose alleen gesteld werd op grond van de serumwaarden, worden ingedeeld bij de groep kinderen met '(nog) geen conclusie', behalve indien bij sectie duidelijke schildklierpathologie zou zijn gevonden.

Indien op grond van de serumbepalingen bij het eerste diagnostisch onderzoek blijkt dat het kind waarschijnlijk CHT heeft, dient bij voorkeur ook de subclassificatie te worden vastgesteld. Dit is van belang, omdat het aanvullende onderzoek de diagnose verder kan onderbouwen. Ook zijn sommige vormen van CHT (de metabole stoornissen) erfelijk. Is bij het eerste diagnostisch onderzoek de diagnose alleen gesteld op basis van de serumwaarden,

dan is het wenselijk om na het 3e jaar tijdelijk de therapie met schildklierhormoon te onderbreken en nadere diagnostiek te verrichten. Op deze wijze wordt voorkomen dat het kind jarenlang onnodig wordt behandeld, indien het een geval van passagère CHT zou betreffen.

In tabel 10 wordt van alle 50 kinderen met 'permanente CHT' vermeld: geslacht, leeftijd, T4- en TSH-waarde bij 1e screening en bij 1e diagnostisch onderzoek, de al of niet aanwezigheid van klinische symptomen bij 1e diagnostisch onderzoek, leeftijd van 1e behandeling en voorts de subclassificatie.

Alvorens nader op de diverse subgroepen van permanente CHT wordt ingegaan volgt eerst een korte bespreking van de prevalentie, de man/vrouw-ratio, de leeftijd bij het 1e diagnostisch onderzoek en bij het begin van de behandeling en voorts de klinische symptomatologie bij het eerste onderzoek van de kinderarts.

Prevalentie

Het aantal gevallen van permanente CHT in 1988 is 50, dat is 1:3700 levendgeborenen, hetgeen lager is dan in het voorgaande jaar (1:3040). Beide waarden zijn vergelijkbaar met andere westerse landen (1:3000 - 1:4000).

Man/vrouw-ratio

Het betreft 22 jongens en 28 meisjes: man/vrouw-ratio 0,79. Dit is conform de literatuur en met de voorgaande jaren.

Tabel 10 Enige gegevens van verwezen kinderen met permanente CHT, geboren in 1988

| A | gesl m/v | 1e screening | | | 1e diagnostisch onderzoek | | | 1e beh | Diagnostische conclusie | | |
|----|-------------|--------------|-----------|-----------|---------------------------|--------------------|----------------|---------------|-------------------------|-----------|------------------------|
| | | NIPG regn | lft dg | T4 -sd | TSH μE/ pons | lft klin* dg | T4** nmol/l | TSH** mE/l | | lft dg | |
| 1 | v | 8254 | 11 | 5.60 | 2.06 | 20 | x | 15 | 450 | 20 | Primair |
| 2 | v | 7583 | 8 | 5.40 | 1.21 | 23 | + | 24 | 130 | x | Primair; agenesie |
| 3 | m | 8190 | 8 | 5.20 | 2.39 | 13 | + | 13 | x | 16 | Primair; agenesie |
| 4 | m | 8349 | 8 | 5.10 | 2.10 | 13 | x | 20 | 82 | 14 | Primair |
| 5 | v | 8259 | 7 | 4.90 | 2.80 | 14 | x | 11 | 254 | 14 | Primair; agenesie |
| 6 | v | 8153 | 7 | 4.80 | 2.71 | 16 | + | 13 | 387 | x | Primair; agenesie |
| 7 | v | 7948 | 9 | 4.80 | 2.05 | 20 | - | 7 | 200 | 22 | Primair |
| 8 | v | 8053 | 9 | 4.70 | 2.10 | 22 | + | x | 50 | 23 | Primair; agenesie |
| 9 | v | 8376 | 7 | 4.70 | 1.50 | 14 | x | x | 324 | 15 | Primair; org. defect |
| 10 | m | 8007 | 7 | 4.50 | 0.02 | 14 | x | 54 | 2 | 21 | Secundair/tertiair |
| 11 | m | 8284 | 7 | 4.50 | 0.54 | 15 | x | 5 | 1000 | 16 | Primair; agenesie |
| 12 | m | 8291 | 8 | 4.50 | 2.62 | 14 | - | 29 | 50 | 16 | Primair; agenesie |
| 13 | v | 7841 | 6 | 4.40 | 1.60 | 12 | x | 10 | 330 | 19 | Primair; org. defect |
| 14 | m | 7846 | 7 | 4.40 | 1.61 | 13 | + | 34 | 20 | 16 | Primair |
| 15 | v | 7984 | 8 | 4.40 | 3.18 | 30 | + | 14 | 324 | 32 | Primair; agenesie |
| 16 | v | 8193 | 9 | 4.30 | 2.65 | 22 | + | 1 | 91 | 26 | Primair; ectopie |
| 17 | m | 8066 | 8 | 4.30 | 0.46 | 6 | + | x | 104 | 12 | Primair; Tg synth.def. |
| 18 | v | 7857 | 8 | 4.10 | 0.96 | 17 | - | 20 | 229 | 28 | Primair; agenesie |
| 19 | v | 7607 | 5 | 4.00 | 1.36 | 11 | + | 17 | 60 | 11 | Primair |
| 20 | m | 7947 | 7 | 3.90 | 1.48 | 14 | + | 12 | 60 | 17 | Primair |
| 21 | v | 7710 | 7 | 3.80 | 1.90 | x | x | x | x | x | Primair |
| 22 | v | 8251 | x | 3.70 | 1.62 | 19 | + | 42 | 470 | 19 | Primair |
| 23 | v | 7950 | 7 | 3.60 | 8.30 | 18 | - | 21 | 1000 | 22 | Primair; ectopie |
| 24 | m | 7621 | 7 | 3.60 | 1.21 | 17 | + | 40 | 60 | 17 | Primair |
| 25 | v | 7898 | 7 | 3.50 | 1.21 | 14 | + | 44 | 60 | 15 | Primair; ectopie |
| 26 | v | 7825 | 7 | 3.50 | 2.60 | 25 | + | 21 | 441 | 27 | Primair |
| 27 | m | 7727 | 7 | 3.50 | 9.98 | 20 | + | x | 60 | 25 | Primair; agenesie |
| 28 | m | 7739 | 7 | 3.40 | 1.38 | 2 | + | 22 | 200 | 2 | Primair; agenesie |
| 29 | m | 8422 | 7 | 3.40 | 2.30 | 17 | + | 59 | 164 | 24 | Primair; ectopie |
| 30 | v | 7844 | 8 | 3.30 | 1.61 | 7 | x | 58 | 1000 | 8 | Primair |
| 31 | v | 8411 | 6 | 3.30 | 2.18 | 12 | + | 42 | 250 | 14 | Primair; agenesie |
| 32 | v | 8099 | 7 | 3.20 | 1.80 | 13 | + | 35 | 820 | 14 | Primair; ectopie |
| 33 | m | 7924 | 7 | 3.20 | 2.30 | 21 | + | 33 | 320 | 23 | Primair |
| 34 | v | 7639 | 8 | 3.20 | 1.77 | 14 | + | 35 | 200 | 16 | Primair; ectopie |
| 35 | m | 8102 | 8 | 3.10 | 0.03 | 3 | x | 82 | x | x | Tertiair |
| 36 | v | 7553 | 8 | 2.90 | 3.10 | 23 | + | 37 | 569 | 37 | Primair |
| 37 | m | 8205 | 7 | 2.70 | 0.06 | 20 | x | 64 | 11 | 32 | Secundair |
| 38 | v | 7674 | 7 | 2.60 | x | 29 | - | 51 | 50 | 31 | Primair |
| 39 | v | 8042 | 8 | 2.60 | 0.54 | 26 | - | 20 | 392 | 30 | Primair |
| 40 | m | 8173 | 6 | 2.40 | 0.54 | x | x | 102 | 38 | 29 | Primair; ectopie |
| 41 | m | 7900 | 7 | 2.40 | 0.22 | 0 | + | 40 | 147 | 1 | Primair; org. defect |
| 42 | m | 8199 | 27 | 2.30 | 0.03 | 40 | - | 100 | 12 | 61 | Secundair/tertiair |
| 43 | m | 8218 | 8 | 2.30 | 0.03 | 36 | x | 86 | 3 | 54 | Secundair/tertiair |
| 44 | v | 8281 | 7 | 2.30 | 0.54 | 16 | x | 81 | 278 | 22 | Primair |
| 45 | v | 8219 | 6 | 2.20 | 2.50 | 17 | - | x | 430 | 23 | Primair; ectopie |
| 46 | m | 8424 | 7 | 2.20 | 0.02 | 32 | - | 113 | 20 | 37 | Primair |
| 47 | v | 8353 | 6 | 2.10 | 0.02 | 26 | x | 79 | 4 | 33 | Tertiair |
| 48 | v | 8275 | 8 | 2.10 | 0.35 | 14 | x | x | 30 | 14 | Primair |
| 49 | m | 8388 | 6 | 1.80 | 1.65 | 23 | x | 80 | 440 | 28 | Primair |
| 50 | m | 7623 | 12 | 1.30 | 0.50 | 10 | x | 153 | 10 | x | Primair |

* - = geen verschijnselen van hypothyreoïdie

+ = wel verschijnselen

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

x Niet bepaald of niet bekend

Leeftijd bij diagnostisch onderzoek en behandeling

27% Van de kinderen werd voor de 14e levensdag onderzocht door de kinderarts (tabel 11). Voor de 28e levensdag was 90% onderzocht. Dit zijn aanzienlijk hogere percentages dan die van de gehele groep verwezenen (tabel 9). Dit wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt, doordat de meeste kinderen verwezen worden na de 2e hielprik, terwijl de kinderen met CHT in het algemeen verwezen worden na de 1e hielprik. Ook in vergelijking met alle kinderen die na de 1e hielprik verwezen worden, blijkt dat de groep met CHT eerder door de kinderarts wordt gezien.

Tabel 11 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met CHT (N=50) over het geboortjaar 1988

| Leeftijd (in dagen) | onderzoek | |
|------------------------|-----------------|-------|
| | n | cum % |
| 0 - 13 | 13 | 27 |
| 14 - 20 | 21 | 71 |
| 21 - 27 | 9 | 90 |
| 28 - 41 | 5 | 100 |
| | 48 [^] | |

[^] Van 2 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Zover bekend zijn er geen kinderen die niet behandeld worden.

De leeftijd waarop de behandeling begonnen is, is in de meeste gevallen dezelfde of enkele dagen later dan die van het eerste diagnostisch onderzoek.

Bij 2 zuigelingen werd de diagnose buiten de screening om gesteld op grond van symptomen. Het betrof 1 kind (A-17) met een Tg-synthese-defekt en 1 kind met een agenesie van de schildklier (A-28). Daarnaast werd bij 1 kind, op grond van een eerder geboren kind met CHT, de diagnose al direkt na de geboorte gesteld met behulp van navelstrengbloed.

Bij 2 zuigelingen, beide met secundaire/tertiaire CHT, vond de behandeling pas na de 50e dag plaats.

Klinische symptomatologie

Bij 23 van de 50 kinderen werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord.

Bij de meeste werden de symptomen als 'gering' vermeld.

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

Subgroepen

Van de 50 kinderen met CHT hadden 44 primaire en 6 secundaire/tertiaire CHT (tabel 12).

Tabel 12 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1988

| Subclassificatie | Aantal |
|---------------------------------|-----------|
| PRIMAIRE CHT | |
| Aanlegstoornis | |
| agenesie | 12 |
| ectopie | 8 |
| Dyshormonogenese | |
| organificatie-defekt | 3 |
| Tg-synthese-defekt | 1 |
| Nog onbekend | 20 |
| SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT | |
| sec. en/of tertiair | 3 |
| secundair | 1 |
| tertiair | 2 |
| Totaal | 50 |

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 20 patienten. Het is waarschijnlijk dat in de toekomst dit aantal nog toeneemt, vermeerderd met enkelen uit de groep van primaire CHT met (nu nog) onbekende subclassificatie.

De stoornis is niet erfelijk. Over de oorzaak is weinig bekend; mogelijk spelen immunologische factoren een rol (Van der Gaag et al., 1985). Irie et al. (1987) vonden verhoogde concentraties antimicrosomale en antithyroglobuline antilichamen bij kinderen met primaire CHT.

De diagnostische conclusies agenesie versus ectopie zijn niet absoluut. Echografie bij pasgeborenen vereist veel ervaring. Scintigrafie heeft ook diverse valkuilen. Vooral met technetium kunnen kleine ectopieën worden gemist; scintigrafie met jodium verdient de voorkeur.

- *Dyshormonogenese*

Bij 4 kinderen werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 3 met een organificatie-defekt en 1 met een Tg-synthese-defekt. Het stellen van de oorzakelijke diagnose is met name van belang om aan de ouders een gefundeerd erfelijkheidsadvies te kunnen geven. 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 25% bedraagt; ook andere wijzen van overerving doen zich hierbij voor.

- *Primaire CHT, met (nog) onbekende classificatie*

Het betreft 20 kinderen. Bij allen wezen de verhoogde TSH-waarden op primaire CHT. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

6 Kinderen hadden tekenen van hypofysaire/hypothalamie insufficiëntie. Bij 3 kinderen is niet duidelijk of de oorzaak in de hypofyse dan wel in de hypothalamus ligt (secundaire/tertiaire CHT), bij 1 kind werd een hypofysaire (secundaire CHT) en bij 2 kinderen werd een hypothalamie stoornis vastgesteld (tertiaire CHT).

4.2 Passagère CHT (zie tabel 14)

Onder passagère CHT wordt hier verstaan hypothyreoïdie die aangetoond wordt bij diagnostisch onderzoek en die spontaan, en binnen één jaar, verdwijnt. Tijdelijk is daarbij de T4-waarde verlaagd (≤ 70 nmol/l, en niet berustend op TBG-deficiëntie) en/of de TSH-waarde verhoogd (≥ 10 mE/l) geweest. Als maat voor TBG-deficiëntie geldt een serologische TBG-waarde van ≤ 15 mg/l, of een T3-harsopname van $\leq 80\%$ (zie paragraaf 4.4.1).

Indien bij de *screening* een verhoogde TSH-waarde en/of verlaagde T4-waarde wordt gevonden - bij alle verwezenen is dat het geval - en bij nader diagnostisch onderzoek blijkt dit niet (meer) het geval te zijn, dan wordt in deze rapportage gesproken van 'geen CHT'.

Passagère CHT is volgens deze criteria een verzameling van bij screening verwezenen, waarbij de serologisch verkregen laboratoriumwaarden passen 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. Delange (1985) vat de voornaamste etiologische kenmerken hierbij als volgt samen (tabel 13). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Tabel 13 Voornaamste kenmerken van de passagère verstoringen in schildklierfunctie en -regulatie welke bij prematuren worden gerapporteerd (naar Delange, 1985)

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

In tabel 14 staan de 35 gevallen van passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden worden geboortegewicht en zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 14 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1988

| B | gesl m/v | NIPG regnr | geb.gew. g | zwang. duur wk | 1e scrn | | 1e diagn. onderz. | | | behandeling m. schildkl.horm. ja/nee aantal dagen | |
|---|-------------|---------------|---------------|----------------------|-----------|--------------------|-------------------|-------------|--------------------------|--|-----|
| | | | | | T4 -sd | TSH µE/ pons | T4 nmol/l | TSH mE/l | TBG [^] mg/l | | |
| Passagère primaire hypothyreoïdie (definitie zie 4.2.1) | | | | | | | | | | | |
| 1 | v | 7686 | 2080 | 38 | 3.70 | 0.08 | 60 | 50 | x | + | 5 |
| Passagère hyperthyreotropinemie (definitie zie 4.2.2) | | | | | | | | | | | |
| 2 | v | 7697 | 3260 | x | 1.90 | 0.14 | 110 | 94 | 31 | - | |
| 3 | m | 8033 | 2860 | x | 3.20 | 0.02 | 80 | 62 | 19 | x | |
| 4 | m | 7926 | 2300 | 35 | 3.40 | 0.27 | 91 | 50 | N | - | |
| 5 | m | 8340 | 2760 | 37 | 2.10 | 0.01 | 103 | 29 | N | x | |
| 6 | m | 8235 | 2400 | 36 | 2.40 | 0.22 | 136 | 27 | x | - | |
| 7 | m | 8084 | 1010 | 30 | 2.50 | 0.05 | 170 | 26 | N | x | |
| 8 | m | 8181 | 1510 | 32 | 2.50 | 0.01 | 107 | 26 | x | x | |
| 9 | v | 7624 | 3700 | 40 | 1.70 | 0.38 | 191 | 22 | N | x | |
| 10 | v | 8021 | 3030 | 40 | 2.20 | 0.03 | 192 | 21 | x | x | |
| 11 | v | 8091 | 885 | 26 | 3.30 | 0.16 | 114 | 21 | N | + | 136 |
| 12 | m | 8434 | 1630 | 33 | 1.30 | 0.22 | 139 | 19 | x | x | |
| 13 | v | 8286 | 1500 | 35 | 2.70 | 0.20 | 111 | 18 | x | + | 2 |
| 14 | v | 8427 | 3300 | 40 | 2.20 | 0.02 | 135 | 17 | N | x | |
| 15 | v | 7907 | 3510 | 37 | 1.20 | 0.11 | 178 | 12 | N | x | |
| 16 | m | 7552 | 2680 | 37 | 1.70 | 0.36 | 204 | 11 | x | - | |
| 17 | v | 7790 | 850 | 27 | 3.90 | 0.02 | 127 | 11 | x | x | |
| 18 | v | 7712 | 2130 | 37 | 2.40 | 0.08 | 94 | 10 | 22 | x | |
| 19 | m | 8234 | 1430 | 32 | 2.10 | 0.04 | 95 | 10 | x | - | |
| 20 | v | 8051 | 745 | 25 | 3.50 | 0.06 | 175 | 10 | x | - | |
| Passagère hypothyroxinemie (definitie zie 4.2.3) | | | | | | | | | | | |
| 21 | m | 7813 | 2690 | 40 | 2.60 | 0.08 | 41 | 9 | N | - | |
| 22 | m | 7877 | 0900 | 30 | 2.20 | 0.08 | 60 | 9 | 18 | - | |
| 23 | m | 8290 | 1785 | 34 | 3.40 | 0.06 | 58 | 5 | N | + | x |
| 24 | v | 8081 | 2600 | 42 | 2.20 | 0.02 | 65 | 4 | 16 | x | |
| 25 | v | 7776 | 4270 | 40 | 2.60 | 0.03 | 70 | 4 | 16 | - | |
| 26 | m | 8048 | 2810 | 41 | 2.80 | 0.04 | 55 | 4 | 17 | - | |
| 27 | m | 7971 | 1375 | 29 | 2.80 | 0.08 | 65 | 3 | N | x | |
| 28 | v | 8267 | 1685 | 30 | 2.60 | 0.05 | 64 | 3 | 28 | x | |
| 29 | v | 7845 | 2700 | 40 | 3.00 | 0.08 | 63 | 2 | 34 | x | |
| 30 | m | 8119 | 1800 | 37 | 3.30 | 0.02 | 60 | 2 | N | x | |
| 31 | m | 7618 | 4100 | x | 2.50 | 0.05 | 60 | 2 | 17 | x | |
| 32 | m | 7749 | 2980 | 40 | 3.00 | 0.08 | 57 | 2 | N | x | |
| 33 | v | 7843 | 3030 | 40 | 2.40 | 0.04 | 70 | 2 | 16 | x | |
| 34 | m | 8367 | 1050 | 30 | 4.00 | 0.03 | 63 | 1 | N | x | |
| 35 | m | 8050 | 3690 | 41 | 3.10 | 0.04 | 70 | 1 | 16 | x | |

+ ja
- nee
^ ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal
x niet bepaald of niet bekend

4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 14; B 1)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een totaal T4 \leq 70 nmol/l en een TSH \geq 10 mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen bij wie informatie over de TBG-waarden ontbrak werden ook in deze groep ingedeeld. Het is daarom mogelijk dat er enkele zijn, namelijk degenen met

een TBG-deficiëntie, die eigenlijk ingedeeld hadden moeten worden bij de subgroep passagère hyperthyreotropinemie (zie 4.2.2).

Er was in 1988 1 kind dat aan deze voorwaarden voldeed (tabel 14). Het werd 5 dagen behandeld met schildklierhormoon.

4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 14; B 2-20)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een $T4 > 70$ nmol/l en een $TSH \geq 10$ mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van permanente CHT. Kinderen met een TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) en een $T4 \leq 70$ nmol/l werden ook bij deze groep ingedeeld mits hun $TSH \geq 10$ mE/l was.

Er waren in 1988 19 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden. 10 Kinderen waren prematuur (zwangerschapsduur < 37 weken) geboren.

In 1 geval werd duidelijke expositie aan jodium in de eerste levensdagen vermeld. Het is mogelijk dat jodiumtoediening in meer gevallen de oorzaak was van de TSH-verhoging; dit is niet systematisch van elk kind nagevraagd. Zover bekend werden 2 kinderen tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

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.

Er waren in 1988 77 kinderen met $TSH \geq 0,20$ μ E/pons bij 1e screeningswaarde, en wel:

- permanente CHT 42 (zie tabel 10)
- passagère CHT 6 (zie tabel 14)
- geen CHT 27
- (nog) geen conclusie 1 (zie tabel 16)
- geen diagnostisch
onderzoek verricht of
bekend 1

77

Bij 1 kind werd geen diagnostisch onderzoek verricht, hoewel de TSH-waarde bij de 1e hielprik $0,25$ μ E/stans was, het $T4$ lag toen $-2,3$ s.d. onder het gemiddelde. Aangezien het TSH bij een 2e en 3e hielprik normaal was (respectievelijk $0,03$ en $0,04$ μ E/stans) en ook het

T4 normaliseerde (respectievelijk -1.8 s.d. en 0,0 s.d.) werd afgezien van nader onderzoek door de kinderarts.

Per definitie waren bij de 806 kinderen met 'geen CHT' de serologische TSH-waarden bij diagnostisch onderzoek zover bekend niet verhoogd (≥ 10 mE/l).

4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 14; B 21-35)

Een kind werd ingedeeld in deze subgroep wanneer bij diagnostisch onderzoek een $T4 \leq 70$ nmol/l en een $TSH < 10$ mE/l bepaald werd, zonder dat er sprake was van TBG-deficiëntie (zie 4.4.1) of van permanente CHT.

Tot deze groep behoren 15 kinderen. Gerealiseerd dient te worden dat deze groep aanzienlijk groter zou zijn indien ook gerecruteerd zou worden uit alle prematuren. Juist vanwege het bij prematuren vaak verlaagde thyroxine werd eind 1982 besloten daarbij alleen het TSH-gehalte als criterium bij screening te hanteren mits de hieprijk op de 6e t/m 9e dag werd verricht. Voorts zijn er diverse kinderen waarvan het niet duidelijk is of ze tot deze groep behoren omdat er geen TBG-bepaling is verricht. Deze laatste worden hierna besproken onder 'mogelijk passagère hypothyroxinemie'. Het is dan ook niet verwonderlijk dat van de 15 zuigelingen er 5 prematuur zijn. Zover bekend slechts 1 kind behandeld met schildklierhormoon.

Mogelijke passagère hypothyroxinemie

In de groep van 806 verwezenen die geclassificeerd werden als 'geen CHT' bevinden zich 18 kinderen met hypothyroxinemie ($T4 \leq 70$ nmol/l) waarbij de rubricering 'passagère CHT' niet kon worden gemaakt omdat geen TBG-bepaling werd verricht, en TBG-deficiëntie derhalve niet werd uitgesloten (tabel 15). Het is zeer waarschijnlijk dat bij een aantal van deze 18 kinderen, indien dat bepaald zou zijn, een normaal TBG-gehalte zou zijn gevonden, hetgeen een vermeerdering inhoudt van de groep 'passagère CHT', subgroep 'passagère hypothyroxinemie'. Ook zal er bij een aantal sprake zijn van een verlaagd TBG. 6 Van de 18 werden prematuur geboren. Van 1 Kind (C-13) is bekend dat het een laag T4 had als gevolg van een congenitaal nefrotisch syndroom. Het zou een totaal T4 hebben van 5 nmol/l. Aangezien deze waarde extreem laag is betreft het waarschijnlijk het vrije T4 in pmol/l. Zover bekend werd geen van de kinderen tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

Tabel 15 Enige gegevens van kinderen met 'hypothyroxinemie' waarbij geen TBG-bepaling werd verricht

| C | gesl m/v | NIPG regnr | geb.gew. g | 1e scrn | 1e diagn. onderz. | | | |
|-----------------|-------------|---------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------|-------------|
| | | | | zwang. duur wk | T4 -sd | TSH uE/ pons | T4 nmol/l | TSH mE/l |
| Prematuren | | | | | | | | |
| 1 | m | 7927 | 1870 | 33 | 2.10 | 0.02 | 69 | 4 |
| 2 | m | 7932 | 905 | 25 | 3.60 | 0.03 | 38 | 3 |
| 3 | v | 8249 | 860 | 27 | 2.90 | 0.02 | 55 | 2 |
| 4 | m | 8481 | 1870 | 36 | 2.40 | x | 70 | 3 |
| 5 | v | 7726 | 2630 | 34 | 2.80 | 0.03 | 54 | 1 |
| 6 | m | 8377 | 2660 | 35 | 3.60 | 0.03 | 70 | x |
| Niet-prematuren | | | | | | | | |
| 7 | m | 7679 | 4030 | 41 | 4.30 | 0.05 | 26 | 1 |
| 8 | m | 7848 | 2125 | 40 | 2.80 | 0.04 | 70 | 5 |
| 9 | m | 7861 | 3800 | 40 | 2.30 | 0.01 | 69 | x |
| 10 | m | 7878 | 2680 | 38 | 2.30 | 0.08 | 11 | 3 |
| 11 | v | 7939 | 4130 | 42 | 2.30 | 0.02 | 69 | 3 |
| 12 | v | 7944 | 3300 | x | 2.70 | 0.03 | 46 | 4 |
| 13 | v | 7951 | 3160 | 40 | 4.90 | 0.07 | 5 | x |
| 14 | m | 7966 | 4090 | 40 | 3.70 | 0.04 | 25 | 4 |
| 15 | v | 7972 | 2590 | 38 | x | x | 50 | 4 |
| 16 | m | 8245 | 3400 | x | 4.80 | 0.02 | 32 | 6 |
| 17 | m | 8417 | 2420 | 38 | 3.00 | 0.02 | 64 | 2 |
| 18 | m | 8446 | 3000 | 40 | 2.90 | 0.02 | 55 | 2 |

+ ja
- nee
x niet bepaald of niet bekend

Samenvattend:

In 1988 werden 35 gevallen gevonden van passagère CHT, prevalentie 1 : 5.300. In verschillende landen worden verschillende prevalentiegetallen gevonden, afhankelijk van definitie en van jodiumdeficiëntie en jodiumexpositie. 4 Zuigelingen werden tijdelijk behandeld met schildklierhormoon.

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 16)

Deze groep bevat 17 kinderen die niet tot de groep van permanente of passagère CHT gerekend kunnen worden, doch waarbij de conclusie 'geen CHT' ook (nog) niet kan worden gemaakt. In tabel 16 worden enkele gegevens van deze kinderen getoond.

Tabel 16 Enige gegevens van verwezen kinderen, geboren in 1988, waarbij (nog) geen conclusie mogelijk was

| D | gesl m/v | NIPG regnr | geb.gew. g | zwang. duur wk | 1e scrn | | 1e diagn. onderz. | | | behandeling m. schildkl.horm. ja/nee, aantal dagen | | overleden ja/nee, leeftijd in dagen |
|----|-------------|---------------|---------------|----------------------|-----------|--------------------|-------------------|-------------|--------------------------|---|----|--|
| | | | | | T4 -sd | TSH uE/ pons | T4 nmol/l | TSH mE/l | TBG [^] mg/l | | | |
| 1 | m | 7570 | 1900 | 37 | 3.10 | 0.03 | 82 | x | N | x | | +,46 |
| 2 | m | 7643 | 3500 | 40 | 3.40 | 0.06 | 29 | 1 | 15 | + | 8 | +,27 |
| 3 | m | 7699 | 1230 | 28 | 4.40 | 0.05 | 55 | 8 | N | + | x | x |
| 4 | m | 7744 | 2900 | 39 | 2.30 | 0.05 | 99 | 5 | N | - | | x |
| 5 | m | 7760 | 1870 | 37 | 3.20 | 0.08 | x | x | x | x | | +,62 |
| 6 | v | 7917 | 3050 | 39 | 2.60 | 0.02 | x | 2 | N | - | | x |
| 7 | m | 7921 | 2000 | 36 | 2.40 | 0.03 | x | x | x | x | | +,x |
| 8 | v | 7928 | 1270 | 30 | 2.50 | x | x | x | x | x | | +,49 |
| 9 | m | 7946 | 1985 | 37 | 2.50 | 0.05 | 10 | 13 | x | + | 10 | +,31 |
| 10 | m | 7994 | 735 | 26 | 4.30 | 0.03 | 64 | 4 | x | + | x | +,122 |
| 11 | m | 8030 | 2690 | 39 | 2.40 | 0.02 | 79 | 1 | 15 | x | | x |
| 12 | m | 8131 | 2470 | 38 | 3.60 | 0.05 | x | x | x | x | | +,17 |
| 13 | v | 8146 | 1250 | 33 | 2.60 | 0.73 | x | 6 | x | - | | x |
| 14 | m | 8248 | 3300 | x | 2.60 | 0.04 | 94 | 1 | 28 | + | x | x |
| 15 | m | 8372 | 3075 | x | 2.40 | 0.01 | 74 | 4 | x | - | | +,x |
| 16 | m | 8414 | 3005 | 40 | 2.40 | 0.10 | 98 | 8 | 19 | + | x | x |
| 17 | v | 8465 | 2850 | x | 3.20 | 0.16 | 78 | 58 | x | x | | x |

+ ja

- nee

x niet bepaald/niet bekend

Van de 17 kinderen zijn er 9 overleden. Van 2 kinderen was de leeftijd waarop ze overleden onbekend, bij de overige lag deze tussen 17 en 122 dagen. Als (bijkomende) oorzaak van overlijden werd genoemd: (multiële) congenitale aandoeningen (ernstige spina bifida, hypoplastisch longvaatbed, trisomie 13), intracerebrale bloeding, sepsis.

4.4 Geen CHT

Bij 806 van de 944 verwezen kinderen werd na diagnostisch onderzoek geconcludeerd dat er 'geen CHT' was. Dit was bij de meeste kinderen na het eerste diagnostisch onderzoek duidelijk. Bij velen vormde een laag T4-gehalte 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 een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-

Zoals reeds uit de voorgaande paragraaf bleek is TBG-deficiëntie, evenals prematuritas, een veel voorkomende oorzaak van een verlaagd totaal T4. Gezien de storende rol die TBG-deficiëntie in de gemengde T4/TSH-screening speelt, wordt deze eigenschap hierna kort besproken.

4.4.1 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 waarschijnlijk 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. Het komt derhalve meer bij jongens voor dan bij meisjes. De frequentie van voorkomen is niet precies bekend. In de literatuur wordt opgegeven 1 : 5.000 tot 1 : 10.000. Aanzienlijke verschillen tussen regio's worden hierbij vermeld (American Academy of Pediatrics, 1987). Bij de screening kan hypothyroxinemie behalve op hypofunctie van de schildklier en op prematuritas evenzeer berusten op een TBG-deficiëntie. Behandeling met schildklierhormoon uitsluitend op grond van een lage T4-waarde, zonder dat onderzoek op TBG-deficiëntie is verricht, is derhalve niet juist; de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986) geeft hiervoor duidelijke richtlijnen.

Voorkomen bij de verwezenen

Als criterium voor TBG-deficiëntie wordt hier gesteld een serologische TBG-waarde van ≤ 15 mg/l. In diverse laboratoria wordt volstaan met de T3-harsopname (Resin T3 uptaketest, RT₃U). Veelal worden deze bepalingen omgerekend tot 100%; waarden van $\leq 80\%$ worden in de rapportage als TBG-deficiëntie beschouwd.

Volgens de genoemde criteria werd bij 121 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 13% van het aantal verwezen kinderen. In 1987 was dit 11%. Bij 119 kinderen was de diagnose 'geen CHT' en bij 2 kinderen '(nog) geen conclusie mogelijk'. Het betrof 90 jongens en 31 meisjes. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 17.

Tabel 17 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen geboren in 1988, per entadministratie van de woonplaats

| Regio entadministratie | aantal |
|---------------------------------|------------|
| Groningen | 3 |
| Friesland | 5 |
| Drenthe | 2 |
| Flevopolder | 2 |
| West-Overijssel | 2 |
| Twente | 3 |
| Gelderland | 23 |
| Utrecht | 5 |
| Noord-Holland (excl. Amsterdam) | 16 |
| Amsterdam | 18 |
| Zuid-Holland (excl. Rotterdam) | 21 |
| Rotterdam | 9 |
| Zeeland | 0 |
| Noord-Brabant | 7 |
| Limburg | 2 |
| Onbekend | 3 |
| Totaal | 121 |

Samenvattend: Bij diverse kinderen met hypothyroxinemie was het niet alleen nodig nadere serologische schildklierbepalingen te verrichten, doch was ook bepaling van TBG nodig om CHT uit te sluiten. Het leidde vaak tot diverse andere extra-diagnostiek en in een aantal gevallen tot (tijdelijke) behandeling met schildklierhormoon (zie 4.6).

4.5 Geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend

Van de 944 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie is van 36 gevallen (4%) geen diagnose bij het NIPG bekend. Het betreft:

| | | |
|--|----|----|
| Geen diagnostisch onderzoek verricht wegens | | 17 |
| - weigering ouders | 2 | |
| - niet nodig geacht door kinderarts | 3 | |
| - anders | 12 | |
| Na 2 keer rappel aan de kinderarts geen antwoord | | 19 |

Eén van deze kinderen had een positieve TSH-screeningsuitslag (zie 4.2.2).

4.6 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 daarbij kunnen voordoen zijn:

- dat kinderen met permanente CHT niet worden behandeld; en
- dat kinderen met 'geen CHT' wel worden behandeld.

Niet-behandeling van permanente CHT

Zover bekend worden alle patiënten met permanente CHT behandeld met schildklierhormoon.

Wel behandeling van 'geen CHT'

Wel behandeling met schildklierhormoon van kinderen met geen CHT vond volgens de meldingen plaats in 7 van de 806 gevallen. Van 6 kinderen was de duur van de behandeling bekend, deze liep uiteen van 2 tot 295 dagen. 4 Van de 7 kinderen bleken bij nader onderzoek een TBG-deficiëntie te hebben.

4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 18 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 18 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1988

| Regio entadm. entadministratie | Permanente CHT | Passagère CHT | Geen CHT | (Nog) geen concl. mgl. | Onbekend | Totaal |
|------------------------------------|-------------------|------------------|-------------|---------------------------|----------|--------|
| Groningen | 3 | 1 | 21 | 1 | 0 | 26 |
| Friesland | 4 | 1 | 32 | 1 | 1 | 39 |
| Drenthe | 0 | 5 | 26 | 0 | 0 | 31 |
| Flevopolder | 2 | 0 | 16 | 0 | 0 | 18 |
| West-Overijssel | 1 | 2 | 35 | 0 | 1 | 39 |
| Twente | 3 | 3 | 34 | 0 | 0 | 40 |
| Gelderland | 6 | 8 | 121 | 6 | 4 | 145 |
| Utrecht | 2 | 1 | 39 | 1 | 0 | 43 |
| Noord-Holland (excl. Amsterdam) | 6 | 1 | 73 | 0 | 6 | 86 |
| Amsterdam | 0 | 4 | 62 | 0 | 0 | 66 |
| Zuid-Holland (excl. Rotterdam) | 7 | 3 | 147 | 4 | 16 | 177 |
| Rotterdam | 1 | 0 | 34 | 0 | 1 | 36 |
| Zeeland | 2 | 1 | 4 | 0 | 1 | 8 |
| Noord-Brabant | 6 | 4 | 110 | 3 | 2 | 125 |
| Limburg | 5 | 1 | 34 | 1 | 2 | 43 |
| Onbekend | 2 | 0 | 18 | 0 | 2 | 22 |
| Totaal | 50 | 35 | 806 | 17 | 36 | 944 |

5. DE METHODE VAN SCREENING

Onder screening wordt verstaan een eenvoudig uit te voeren test waarmee onderscheid kan worden gemaakt in een groep die de gezochte ziekte mogelijk wel, en een groep die de gezochte ziekte zeer waarschijnlijk niet heeft. Hoe meer men geneigd is om geen enkel geval te missen (geen fout-negatieven), des te groter in het algemeen het aantal is dat de aandoening bij nader onderzoek niet blijkt te hebben (fout-positieven).

Voor een bespreking van de gebruikte screeningsmethodiek in het algemeen verwijzen we naar de rapportages over 1986 en 1987. In dit hoofdstuk wordt de methode gezien in relatie tot de resultaten over 1988.

Het beste inzicht in de praktijk van de screening wordt verkregen door het nagaan van de positief en negatief voorspellende waarde (Cuckle & Wald, 1984). Onder de positief voorspellende waarde van een test verstaat men de kans op ziekte indien de testuitslag positief is. In het geval van de CHT-screening betekent dit de kans op permanente CHT wanneer de eerste hielprik positief is, of wanneer de eerste dubieus en de tweede dubieus of positief is (zie ook 2.1). Onder de negatief voorspellende waarde verstaat men de kans op niet-ziekte indien de testuitslag negatief is. In het geval van de CHT screening betekent dit de kans op het niet hebben van permanente CHT indien de eerste of de tweede hielprik negatief is (zie ook 2.1).

Naast de positieve voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure ten aanzien van alle gevallen van CHT, werd eveneens de nagegaan hoe deze waarde is voor de gevallen met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk (5.1). In de bijlage wordt een nadere uitsplitsing gegeven van de positief voorspellende waarde naar de verschillende screeningscategorieën. Verder wordt aangegeven welke kinderen gemist zijn (5.2).

5.1 De positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure

In 1988 werden 944 kinderen verwezen, waarvan 22 ten onrechte. Van de overblijvende 922 kinderen was bij 51 de diagnose onbekend of was er nog geen conclusie mogelijk. Ook deze kinderen werden weggelaten. In de overblijvende groep werd bij 50 kinderen primaire of secundaire/tertiaire CHT gevonden. Dit betekent dat de positief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure 5,7% is (50/871). Dit komt er op neer dat gemiddeld bij 1 op de 17 verwezenen CHT wordt gevonden. Om alle 50 kinderen te vinden waren er 2060 2e hielprikken nodig. Dit is 1,11% van het aantal gescreenden.

Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer alleen het TSH als criterium voor verwijzing wordt gehanteerd, terwijl kinderen met een secundaire/tertiaire CHT uiteraard alleen gevonden kunnen worden op grond van hun verlaagde T4-waarden. Aangezien er screeningstechnisch,

evenals klinisch, een onderscheid is tussen de beide aandoeningen zal de positief voorspellende waarde van de screeningsprocedure voor de beide ziektebeelden afzonderlijk worden besproken.

Primaire CHT

Alle verwezen kinderen met primaire CHT (44), op één na, zouden ook gevonden zijn, wanneer alleen het TSH als criterium voor verwijzing gehanteerd zou zijn. Beperken we ons weer tot de groep die terecht verwezen is en waarvan de diagnose bekend is (871), dan zouden de kinderen met een negatieve TSH-waarde bij de 1e screening (729) en een negatieve TSH-waarde bij de 2e screening waarvan de TSH-waarde van de 1e screening dubieus was (13), niet verwezen zijn. De positief voorspellende waarde zou dan 34% zijn (43/128). Deze waarde is waarschijnlijk nog wat hoger, aangezien van enkele kinderen de screeningsuitslagen ontbraken ondanks navragen bij de betreffende entadministratie. Zo was van 27 van de 871 kinderen de T4 en/of TSH waarde van de 1e hielprik onbekend. Er zouden slechts 137 2e hielprikken (0,07% van het aantal gescreenden) nodig geweest zijn, wanneer alleen kinderen met een dubieuze TSH-waarde voor een 2e hielprik in aanmerking zouden komen.

Wel zou in 1988 1 kind met primaire CHT gemist zijn, wanneer alleen het TSH als verwijzingscriterium zou worden gehanteerd. Het betrof A-46 (zie tabel 10). Bij de 1e hielprik was het T4 $-2,2$ s.d. en het TSH $0,02 \mu\text{E/stans}$. Bij de 2e hielprik waren deze waarden respectievelijk $-2,6$ s.d. en $0,06 \mu\text{E/stans}$. Bij diagnostisch onderzoek werd een totaal en vrij T4 gevonden binnen de referentiewaarden en wel respectievelijk 113 nmol/l en 19 pmol/l . De TSH-concentratie was verhoogd, namelijk 20 mE/l (ongeveer $0,08 \mu\text{E/stans}$).

Secundaire/tertiaire CHT

Kinderen met secundaire/tertiaire CHT worden alleen gevonden op grond van verlaagde T4 waarden. Er werden in 1988 6 kinderen met de aandoening gevonden. Er waren 115 verwezen kinderen met een positieve of dubieuze TSH-waarde bij de 1e screening, verder waren er 5 kinderen met een dubieuze of positieve TSH-waarde bij de 2e screening waarvan bij de 1e screening alleen het T4 dubieus was. De kans dat een kind secundaire/tertiaire CHT heeft, wanneer bij de screening alleen een verhoogde T4 waarde werd gevonden, is dus 0,8% (6/751). Aangezien, zoals reeds eerder vermeld, van enkele kinderen de screeningsgegevens ontbraken, zal ook dit percentage mogelijk wat hoger zijn. Om deze 6 kinderen en 1 kind met primaire CHT te vinden moest er bij 1929 kinderen een 2e hielprik verricht worden. 3 Van de 6 kinderen met secundaire/tertiaire CHT waren op grond van klachten al opgenomen door de kinderarts, voordat de screeningsuitslag bekend was. Waarschijnlijk heeft de screening wel bijgedragen tot een snellere diagnostiek.

Conclusie: Indien alleen het TSH als verwijscriterium gehanteerd zou worden is de positief voorspellende waarde van de huidige screening ten aanzien van gevallen met primaire CHT hoog. Wel zou dan 1 kind met primaire CHT gemist zijn in 1988. Opsporen van kinderen met secundaire/tertiaire CHT met de huidige screeningsprocedure leidt tot een zeer hoog aantal

fout-positieven. Of, en zo ja op welke wijze er gescreend dient te worden op deze kinderen is momenteel onderwerp van discussie in een commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT die advies ten aanzien van een eventuele wijziging van de screeningsprocedure zal uitbrengen. De criteria van Wilson en Jungner (1968) dienen hierbij als richtlijn gehanteerd te worden.

5.2 De negatief voorspellende waarde van de gehele screeningsprocedure

Het opsporen van alle gevallen van CHT is niet alleen door screeningsprocedurele oorzaken, doch ook om biologische redenen niet mogelijk. In grote Amerikaanse programma's worden van beide oorzaken percentages van meer dan 5% van de opgespoorde gevallen vermeld (Holtzmann et al., 1985).

Om de negatief voorspellende waarde te kunnen berekenen zou bekend moeten zijn hoeveel kinderen permanente CHT hebben waarvan de screeningsuitslag negatief was.

Primaire CHT

Zover bekend werden er in 1988 geen kinderen met primaire CHT gemist bij de screening.

Secundaire/tertiaire CHT

Een aantal leden van de landelijke adviescommissie CHT (T. Vulsma, H.A. Delemarre-v.d. Waal, S.M.P.F. De Muinck Keizer-Schrama, P.H. Verkerk) heeft ten behoeve van de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT, die advies ten aanzien van eventuele wijziging moet uitbrengen, alle kinderen met secundaire/tertiaire CHT geboren in 1981 t/m 1988, geïnventariseerd. Diverse kinderen die later secundaire/tertiaire CHT bleken te hebben werden niet gevonden bij de screening; in 1988 betrof dit 3 kinderen.

In hoeverre er nog meer gevallen van permanente CHT geboren in 1988 bij screening niet zijn ontdekt is niet bekend. Op elk groen formulier dat de kinderarts van ieder verwezen kind ontvangt wordt gevraagd kinderen met CHT die mogelijk zouden zijn gemist te melden.

Conclusie: De negatief voorspellende waarde zowel ten aanzien van primaire als van secundaire/tertiaire CHT lijkt in 1988 vooralsnog zeer hoog te zijn (vrijwel 100%); zover bekend werden geen kinderen met primaire en 3 kinderen met secundaire/tertiaire CHT gemist. De sensitiviteit van de screeningsprocedure lijkt ten aanzien van primaire CHT hoger te zijn dan ten aanzien van secundaire/tertiaire CHT.

6. SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was in 1988, evenals in de voorgaande jaren, hoog. Van het totale aantal pasgeborenen (185.553) ontvingen 184.773 de hiepriek. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname 99,76%.

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. Het percentage 2e hiepriekken op grond van een onvoldoende vulling van de filtreerpapierstrook lijkt toe te nemen. Er blijkt tussen de entadministraties een vrij grote spreiding te bestaan wat betreft het percentage onvoldoende vullingen.

In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (944) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor diagnostisch onderzoek. Het diagnostisch onderzoek bij de verwezen kinderen vond in een laat stadium plaats. Voor de leeftijd van 21 dagen is 27% onderzocht, voor de leeftijd van 28 dagen 55%.

22 Zuigelingen, merendeels prematuren, werden ten onrechte verwezen.

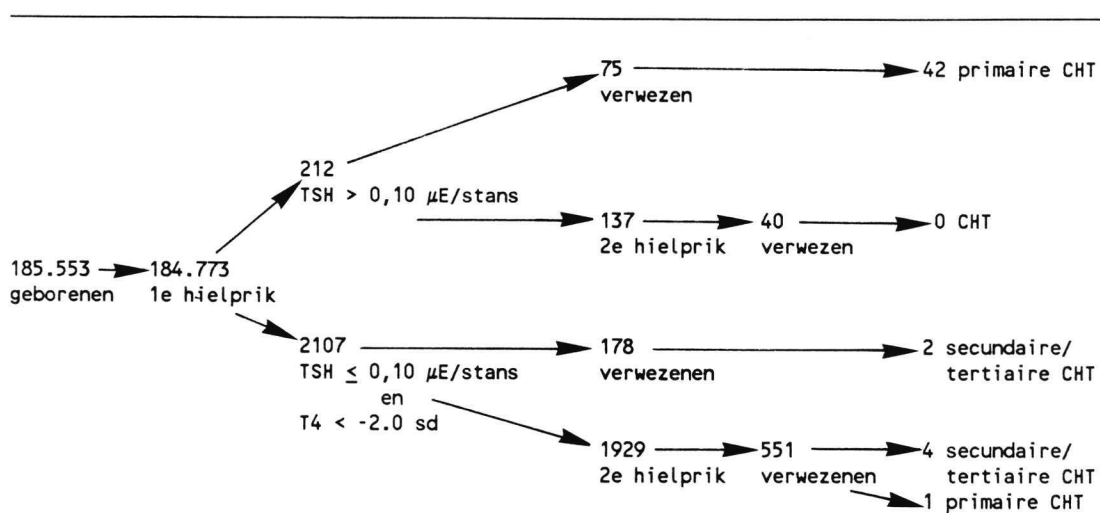
Hoofdstuk 4: De diagnostische conclusies kwamen grotendeels overeen met die in voorgaande jaren: 44 zuigelingen met primaire CHT, 6 met secundaire/tertiaire CHT, 35 met passagère CHT, 806 met 'geen CHT', 17 met '(nog) geen conclusie', waarvan 9 overleden en 36 met geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend.

Hoofdstuk 5: 1 Op de 17 verwezen kinderen had primaire of secundaire/tertiaire CHT. Kinderen met primaire CHT kunnen zeer efficiënt opgespoord worden met de huidige methode wanneer alleen het TSH als verwijs criterium gehanteerd zou worden. 1 Op de 3 verwezen kinderen zou dan de aandoening hebben.

De huidige methode, waarbij met behulp van het totaal T4 de gevallen van secundaire/-tertiaire CHT worden opgespoord is weinig geschikt. Om alle 6 kinderen met deze aandoening en 1 kind met primaire CHT te vinden waren er 1929 2e hiepriekken nodig. Gemiddeld werd er in 1988 van de ruim 100 verwezen kinderen met uitsluitend een verlaagd T4 bij screening slechts 1 kind met primaire of secundaire/tertiaire CHT gevonden. Er werden zover bekend in 1988 geen kinderen met primaire en 3 kinderen met secundaire/tertiaire CHT gemist bij de screening.

Voor de commissie ad hoc van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT die advies ten aanzien van eventuele wijziging van de screeningsprocedure moet uitbrengen, zijn deze gegevens van belang. De conclusies ten aanzien van de gevallen van secundaire/tertiaire CHT van de voorgaande jaren, die in een aparte studie worden onderzocht, spelen daarbij mede een rol.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1988 weer:



gemist bij de screening: 3 sec./tert. CHT

Opmerking: Kinderen die ten onrechte werden verwezen, of waarvan de diagnose (nog) niet bekend is of waarvan de screeningswaarden ontbraken (waarvan 1 met primaire CHT) werden weggelaten.

LITERATUUR

Adviescommissie CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Ver. voor Kindergeneesk., Utrecht

Bamforth, J.S., Hughes, I, Lazatus, J., John, R. Congenital anomalies associated with hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61: 608-09

American Academy of Pediatrics/American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-49

Capiau, H, Roelen, L & Clara, R. Familial thyroid ectopy. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988

Carta Sorcini, M., Carta, S., Diodata, A. et al. Neonatal thyroid screening as an index of environmental iodine deficiency. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988

Childs, B., Garner, L.I. Etiologic factor in sporadic cretinism. Analysis of 90 cases. *Ann. Hum. Genet.* 1954; 19: 90-96

Cuckle, H.S., Wald, N.J. Principles of screening. *In: Antenatal and neonatal screening* (Ed. N.J. Wald). Oxford University Press, Oxford, 1984

Delange, F., Beckers, C., Hofer, R. et al.: Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. *In: Neonatal thyroid screening.* G.N. Burrow & J.H. Dussault (eds.). Raven Press, New York, 1980

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

Gons, M.H., Kok, K., Miga, G.M., Vijlder, J.J.M. de. Urinary iodine excretion in newborns in the Netherlands. *In: Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess.* (Eds. R. Hall & J. Köbberling). Raven Press, New York, 1985

Gons, M.A., Vulsma, T., Vijlder, J.J.M. de. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneeskd.* 1986; 54: 164-169

Goujard, J., Safar, A., Rolland, A. & Job, J.C. Epidémiologie des hypothyroïdies congénitales malformatives. *Archs. fr. Pédiat.* 1981; 38: 875-79

Holtzmann, 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

Irie, M., Nakajima, H., Inomata, H. et al. Screening of neonatal hypothyroidism in Japan. In: Therrell, B.L., Jr. (ed.): *Advances in neonatal screening*. Amstersedam, Elsevier Science Publishers B.V., 1987, pp 41-47

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

Kwartaalrapporten 'Over de analytische vergelijking van de CHT-laboratoria 1988', 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. Endert, J.G.C. van de Meene, J. Rechsteiner, H.W. de Kock, J.F.W. Tertoolen en W. Schopman

La Franchi, S., Hanna, C.E., Krainz, P.L. 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

Meijer, W.J. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in 1982 en 1983. NIPG, Leiden, april 1984

Meijer, W.J. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT. NIPG, Leiden, april 1984

Meijer, W.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 1985; 53: 92-98

Meijer, 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

Rees-Wortelboer, M.M. van. Jodium en Krop in Nederland. Een evaluatie van de struma-profylaxe. Acad. Proefschrift, RUL, 1988

Vaandrager, G.J., Knipscheer, W. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, november 1987

Vaandrager, G.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Evaluatie van screeningsproces en -methode. T. Jeugdgezondheidszorg 1988; 20: 19-23

Vaandrager, G.J., Verkerk, P.H. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, maart 1988

Vijlder, J.J.M. de. In en om de schildklier. Inaugurele rede U.A., 1988

Wilson, J.M.G., Jungner, G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34

De positief voorspellende waarden van iedere combinatie van T4- en TSH-waarden bij de eerste hielprik staan in tabel 1. De aantallen van dubieuze screeningsuitslagen uit de tabel zijn ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria (1988). Kinderen waarvan bekend is dat ze ten onrechte werden verwezen werden weggelaten. Met name positieve TSH-waarden blijken een hoge positief voorspellende waarde te hebben. Er waren in 1988 2060 kinderen met 2 dubieuze waarden of 1 dubieuze en 1 negatieve waarde bij de eerste hielprik. In de groep met negatieve TSH waarden en dubieuze T4 waarden (1929) werden 4 kinderen met secundaire/tertiaire en 1 kind met primaire CHT gevonden; de kans op CHT in deze groep is 0,26%.

Tabel 1 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1988, die in aanmerking kwamen voor verwijzing of voor een tweede hielprik: aantal permanente CHT-gevallen (n=50) per aantal gescreende kinderen.

| T4 (s.d.) | TSH ($\mu\text{E/pons}$) | | |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| | positief $\geq 0,20$ | dubieus 0,11-0,19 | negatief $\leq 0,10$ |
| positief $\leq -3,0$ | 33/37 (=89%) | 0/6 (=0%) | 2/178 (=1.12%) |
| dubieus -2,9 - -2,1 | 7/20 (=35%) | 0/23* (=0%) | 5/1929* (=0.26%) |
| negatief $\geq -2,0$ | 2/18 (=11%) | 0/108* (=0%) | |

* Aantallen ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

Voor alle kinderen geldt dat ze direct worden verwezen wanneer de TSH-waarde positief is. Is de T4-waarde positief dan wordt het kind alleen direct verwezen indien het geen prematuur betreft. Kinderen die al op grond van de eerste hielprik ingestuurd hadden moeten worden, maar waarbij nog een tweede hielprik werd verricht, werden ook bij deze groep ingedeeld. Van de 270 terecht direct verwezenen bleken 44 kinderen CHT te hebben. De kans dat een kind CHT heeft wanneer het een positieve eerste screeningsuitslag heeft is dus 16% (44/270).

Tabel 2a geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die direkt werden verwezen of verwezen hadden moeten worden. Van 16 kinderen was de T4- en/of TSH-waarde van de 1e hielprik onbekend. Uit de tabel blijkt dat de kans op CHT met name hoog is bij kinderen met positieve TSH-waarden. De verwijzing vond echter merendeels (178) plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde. Hierbij werden 2 kinderen met secundaire/tertiaire CHT gevonden.

Tabel 2a Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1988 die op grond hiervan direkt werden verwezen: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

| T4 (s.d.) | TSH ($\mu\text{E/pons}$) | | | totaal |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|------------------|
| | positief $\geq 0,20$ | dubieus 0,11-0,19 | negatief $\leq 0,10$ | |
| positief $\leq -3,0$ | 33/37 (=89.19%) | 0/1 (=0.00%)* | 2/178 (=1.12%) | 35/216 (=16.20%) |
| dubieus -2,9 - -2,1 | 7/20 (=35.00%) | | | 7/20 (=35.00%) |
| negatief $\geq -2,0$ | 2/18 (=11.11%) | | | 2/18 (=11.11%) |
| totaal | 42/75 (=56.00%) | 0/1 (=0.00%) | 2/178 (=1.12%) | 44/254 (=17.32%) |

* Exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend

Opmerking: de som van het aantal direkt verwezenen (254) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (590, zie tabel 2b) is niet gelijk aan het totaal aan verwezenen in 1988 (944), omdat in de tabellen 2a en b alleen die kinderen zijn opgenomen die terecht verwezen zijn en waarvan de diagnose en de waarden van de eerste hielprik bekend waren

Voor alle kinderen geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-en/of de TSH-waarden dubieus zijn. (Alleen bij prematuren die op tijd gescreend zijn geldt dat er een tweede hielprik volgt wanneer de T4-waarde positief en de TSH-waarde dubieus is. Zij worden namelijk alleen op TSH gescreend.) Indien bij de tweede hielprik weer dubieuze danwel positieve waarden worden gevonden wordt het kind verwezen (zie ook 2.1 en 2.1.1). Er waren 601 kinderen die terecht verwezen waren na de tweede hielprik. Hiervan hadden 6 kinderen permanente CHT. De kans op CHT wanneer een kind na twee hielprikken wordt verwezen is dus 1% (6/601).

Tabel 2b geeft de positief voorspellende waarde van de 590 kinderen, die verwezen werden na 2 hielprikken waarvan de T4- en TSH-screeningswaarde van de eerste hielprik bekend waren. Veruit het merendeel van deze kinderen (551) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde. 4 Van deze kinderen bleken secundaire/tertiaire CHT te hebben en 1 kind had primaire CHT.

Tabel 2b Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1988 die verwezen werden na twee hielprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

| T4 (s.d.) | TSH (μ E/pons) | | | totaal |
|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| | positief $\geq 0,20$ | dubieus 0,11-0,19 | negatief $\leq 0,10$ | |
| positief $\leq -3,0$ | | 0/5 (=0%)* | | 0/5 (=0%) |
| dubieus -2,9 - -2,1 | | 0/11 (=0%) | 5/551 (=0.91%) | 5/562 (=0.89%) |
| negatief $\geq -2,0$ | | 0/23 (=0%) | | 0/23 (=0%) |
| totaal | | 0/39 (=0%) | 5/551 (=0.91%) | 5/590 (=0.85%) |

* Prematuren die op de voorgeschreven leeftijd gescreend zijn

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 2a