



TNO-rapport

**RAPPORTAGE VAN DE SCREENING
OP CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE
BIJ KINDEREN GEBOREN IN 1984
- derde meetpunt -**

Niets uit deze uitgave mag worden
vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt
door middel van druk, fotokopie
microfilm of op welke andere wijze dan ook,
zonder voorafgaande toestemming van
TNO.

**Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT**

Indien dit rapport in opdracht werd
uitgebracht, wordt voor de rechten en
verplichtingen van opdrachtgever en
opdrachtnemer verwezen naar de
'Algemene Voorwaarden voor Onderzoeks-
en Ontwikkelingsopdrachten TNO 1979',
dan wel de desbetreffende terzake
tussen partijen gesloten overeenkomst.

© TNO

**NIPG-publikatienummer
90.104**

Oktober 1990

**P.H. Verkerk
G.J. Vaandrager**

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Postbus 124
2300 AC Leiden
Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden

Telefax 071 - 17 63 82
Telefoon 071 - 17 88 88



Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 21,20 (incl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG-TNO onder vermelding van bestelnummer 90.104.

INHOUD	pagina
INLEIDING	1
1. DEELNAME AAN DE SCREENING	3
1.1 Deelname	3
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
3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN	7
3.1 Geregistreerde meldingen	7
3.2 Leeftijd bij de eerste hielprik en bij diagnostisch onderzoek	8
3.3 Niet volgens de screeningsprocedure verwezen kinderen	10
4. DIAGNOSEN	11
4.1 Permanente CHT	12
4.1.1 Primaire CHT	16
4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT	17
4.2 Passagère CHT	18
4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie	21
4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie	21
4.2.3 Passagère hypothyroxinemie	22
4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk	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	Het discriminerend vermogen van de screenings- procedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen	30
5.2	Het discriminerend vermogen van de screenings- procedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk	31
6.	SAMENVATTING	34
	LITERATUUR	37
	BIJLAGE	41

INLEIDING

Voor u ligt het tweede derde-meetpuntrapport van het NIPG-TNO, namens de Landelijke Begeleidingscommissie Congenitale Hypothyreoidie. In deze rapportage wordt verslag uitgebracht over alle kinderen verwezen bij de screening op CHT en geboren in 1984, die in het jaar van de rapportage minimaal 4 jaar oud zijn. Dit in vervolg op het project 'Vervolgdiagnostiek' van de werkgroep Experimentele Paediatische Endocrinologie van de Universiteit van Amsterdam.

Omdat de precieze diagnose van enkele kinderen nog niet vaststaat bij de jaarlijkse rapportages werd besloten om in het jaar dat de kinderen 4 jaar zijn geweest een derde meetpunt in te stellen (Vaandrager en Knipscheer, 1987). De jaarlijkse rapportages hebben namelijk betrekking op de eerste twee meetpunten. Bij het derde meetpunt wordt, bij de behandelend kinderarts, nogmaals geïnformeerd naar de diagnose en de subclassificatie van de kinderen die bij de eerste twee meetpunten geregistreerd waren als CHT of waarbij nog geen conclusie mogelijk was. De termijn van 4 jaar werd gekozen omdat nadere diagnostiek veelal wordt uitgesteld tot na het 3e levensjaar, dit conform de Werkmap voor kinderartsen (Adviescommissie CHT, 1986). De diagnoses zijn van belang omdat zij de 'gouden standaard' vormen waaraan de screeningsprocedure getoetst wordt; de subclassificatie dient bij voorkeur daarbij ook te zijn vastgesteld.

De wijze van verslaggeving is grotendeels gelijk aan die van de jaarlijkse verslagen. In het laatste hoofdstuk wordt het discriminerend vermogen 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, is inmiddels succesvol geïmplementeerd. Wel vergt het volledig krijgen van de gegevens veel tijd. In dit verband dient de goede samenwerking vermeld te worden met de Werkgroep Experimentele Paediatische Endocrinologie in Amsterdam en de Adviescommissie CHT.

De NIPG-project groep bestaat thans uit mw. A.M. Kleijn-Krom, project-assistente, Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts, mw. Dr. S.P. Verloove-Vanhorick, kinderarts en P.H. Verkerk, arts.

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

De gepresenteerde gegevens in dit hoofdstuk en in hoofdstuk 2 zijn ontleend aan de rapportages van W.J. Meijer, die ze op zijn beurt weer ontleende aan de kwartaalrapportages van de entadministraties.

In de beide eerste hoofdstukken worden alleen de totaalgegevens gegeven. Voor de uitsplitsing naar de entadministraties verwijzen we naar de hiervoor genoemde rapportages.

1.1 Deelname

In 1984 werd bij 172.158 van de 173.102 pasgeborenen in Nederland een hielprik afgenomen, dit is 99,45%. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, werd van alle kinderen die in aanmerking kwamen voor screening 99,65% onderzocht. In 1983 was dit 99,58% en in 1982 99,55%.

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).

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 bepalingsdag, 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 1a en 1b).

Tabel 1a Actie bij uitslag van eerste hielprik

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E}/\text{pons}$)		
	positief ($\geq 0,20$)	dubieus ($0,11 - 0,19$)	negatief ($\leq 0,10$)
positief ($\leq -3,0$)	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 1b 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 percentage dubieuze en positieve uitslagen bij de eerste en tweede hielprik nam duidelijk af vanaf 1981 als gevolg van de wijziging in de screeningsprocedure (zie 2.1.1) die medio 1982 werd ingevoerd (tabel 2).

Volgens de kwartaallijsten werden 825 kinderen verwezen (= 0,48% van het aantal gescreenden). In 1983 en 1982 was dit respectievelijk 0,49% en 0,86%.

Tabel 2 Uitslagen van de 1e en 2e hielprik in 1983, 1982 en 1981 (in % van het aantal gescreenden). Gegevens ontleend aan de kwartaallijsten van de entadministraties

	1984 %	1983 %	1982 %	1981 %
Na 1e hielprik				
negatief	98,01	98,16	97,36	96,41
dubieus	1,23	1,15	1,75	1,87
positief	0,16	0,16	0,29	0,32
onvoldoende vulling	0,60	0,53	0,59	1,40
Na 2e hielprik				
dubieus + positief	0,33	0,34	0,57	0,62
Totaal gescreend	172.158	167.857	170.024	176.312

1981 0,94%
Verw

Conclusie: De wijziging van de screeningsprocedure medio 1982 heeft geleid tot een aanmerkelijke vermindering van het aantal 2e hielprikken en verwijzingen.

3. DE POPULATIE VERWEZEN KINDEREN

In dit hoofdstuk wordt de populatie kinderen beschreven die voor diagnostisch onderzoek naar een kinderarts werden verwezen; de geregistreerde meldingen (3.1), de leeftijden bij de eerste hielprik en bij het diagnostisch onderzoek (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 Geregistreerde meldingen

Over het geboortjaar 1984 kwam bij het NIPG van 862 kinderen melding binnen van verwijzing vanuit de entadministraties en/of de kinderartsen. Hetgeen hoger is dan het aantal kinderen (825), die volgens de kwartaalcijfers van de entadministraties (zie 2.2) verwezen zijn. Tabel 3 toont de per individu binnengekomen meldingen per entadministratie van de woonplaats.

Tabel 3 Meldingen per individu van verwijzingen over het geboortjaar 1984, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal meldingen
Groningen	24
Friesland	37
Drenthe	27
Flevoland	9
West-Overijssel	25
Twente	18
Overijssel ^	65
Gelderland	174
Utrecht	54
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	56
Amsterdam	20
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	152
Rotterdam	42
Zeeland	11
Noord-Brabant	124
Limburg	19
Onbekend	5
Totaal	862

^ Indien niet bekend was of het kind in de Flevoland, West-Overijssel of in Twente geboren was

3.2 Leef tijd bij de eerste hie lprik en bij diagnostisch onderzoek

In tabel 4 wordt de leef tijd bij de eerste hie lprik gegeven onderscheiden naar al of niet prematuritas (zwangerschapsduur ≤ 36 weken en geboortegewicht ≤ 2500 gram). Dit onderscheid werd gemaakt gezien de uitzonderingspositie die prematuren hebben bij de screening (zie 2.1.1). Zij worden bij de eerste hie lprik alleen beoordeeld op de uitslag van de TSH bepaling, mits de hie lprik werd verricht op dag 6 t/m 9. Aangezien prematuren ook na de 9e levensdag vaak een verlaagd totaal T4 hebben en bij een groot aantal kinderen de hie lprik pas laat wordt afgenomen is het te verwachten dat in deze groep een groot aantal kinderen zitten, die niet op de aanbevolen leef tijd van 6 t/m 8 dagen geprikt zijn.

De leef tijd bij eerste hie lprik in de groep verwezen niet-prematuren zal beter overeenkomen met de algemene populatie gescreende kinderen. In deze groep werd 58% gescreend op de aanbevolen leef tijd en 7% na de leef tijd van 14 dagen.

Conclusie: een aanzienlijk deel (42%) van de verwezen niet-prematuuren wordt niet gescreend op de aanbevolen leeftijd.

Tabel 4 Leeftijd bij de eerste hielprik van de verwezen kinderen naar prematuritas (zwangerschapsduur \leq 36 wk en geboortegewicht \leq 2500 g) over het geboortjaar 1984

Leeftijd (in dagen)	prematuuras								
	ja			nee			onbekend		
	n	%	cum %	n	%	cum %	n	%	cum %
0 - 5	1	1	1	4	1	1	0	0	0
6 - 8	39	28	28	328	58	58	4	18	18
9 - 14	82	58	87	196	34	93	11	50	68
> 14	19	13	100	42	7	100	7	32	100
Totaal	141			570			22		

Van 129 kinderen was de datum van de eerste hielprik niet bekend

Tabel 5 toont van de populatie verwezen kinderen de leeftijdsverdeling bij het eerste diagnostisch onderzoek.

Tabel 5 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen (N=862), geboren in 1984

Leeftijd (in dagen)	bij het eerste diagnostisch onderzoek		hiervan verwezen na:			
	n	cum %	eerste hielprik		tweede hielprik*	
			n	cum %	n	cum %
0 - 13	50	7	28	15	22	4
14 - 20	100	21	68	51	32	10
21 - 27	153	42	41	73	112	31
28 - 41	269	80	33	91	236	76
42 - 55	78	91	5	94	73	90
> 55	64	100	12	100	52	100
	714 [^]		187		527	

* Inbegrepen de kinderen die reeds na de eerste hielprik verwezen hadden kunnen worden

[^] Van 148 kinderen was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

Conclusie: Het diagnostisch onderzoek bij de verwezen kinderen vindt in een laat stadium plaats. Van de direkt verwezen kinderen, was 51% voor de leeftijd van 21 dagen onderzocht. In de groep die twee hielprikken heeft gehad was dit 10%.

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 862 verwezen kinderen waren er 43 (5%) waarbij ten onrechte vervolgonderzoek werd gevraagd. In 1983 was dit 6%. Ten opzichte van het totale aantal gescreende kinderen is dit 0,025%. Het merendeel, namelijk 34 kinderen, betrof prematuren. Onder deze 43 was 1 patiënt met primaire CHT (zie 5.1).
- Een tweede hielprik werd afgenomen bij 30 kinderen, hoewel ze op basis van de eerste hielprik 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 hielprik. Van deze 30 hadden namelijk 12 een $TSH \geq 0,20 \mu E/pons$.

Conclusie: een relatief klein aantal kinderen van het totaal aan gescreende kinderen (0,025%) werd ten onrechte verwezen.

4. DIAGNOSEN

De in het NIPG-databestand verzamelde gegevens van de 862 verwezen kinderen werden gecontroleerd op volledigheid en op discrepanties. Bij onvolledigheid werden ontbrekende gegevens opgevraagd en bij discrepanties werd nadere informatie ingewonnen. In dit rapport werd uitgegaan van het bestand op 21-08-1990.

De diagnostische conclusies werden in de volgende 5 rubrieken gegroepeerd:

PERMANENTE CHT	48
PRIMAIR	45
SECUNDAIR/TERTIAIR	3
PASSAGERE CHT	47
GEEN CHT	754
(NOG) GEEN CONCLUSIE	4
GEEN DIAGNOSTISCH ONDER- ZOEK VERRICHT OF BEKEND	9

	862

De voornaamste wijzigingen ten opzichte van het eerste meetpunt zijn:

- 6 kinderen waarbij eerst aangenomen werd dat het om permanente CHT ging bleken passagère CHT (5) of geen CHT (1) te hebben;
- 5 kinderen waarbij nog geen conclusie mogelijk was bleken CHT (1), passagère CHT (1) of geen CHT (3) te hebben;
- 3 kinderen waarbij in eerste instantie werd aangenomen dat ze geen CHT hadden bleken secundaire/tertiaire CHT te hebben.

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 6)

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', tenzij 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 6 wordt van alle 48 kinderen met primaire en secundair/tertiaire 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 wordt ingegaan op de subclassificatie 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 patiënten met primaire CHT in 1984 is 48, dit is 1 : 3.600 gescreend. Deze waarde is vergelijkbaar met andere westerse landen (1:3000 - 1:4000). Het aantal patiënten met secundair/tertiaire CHT is 3, dit is 1 : 57.000 gescreend. Deze prevalentie is lager dan in andere jaren gevonden is. Vulsma et al. melden een prevalentie van 1:26.000 over de periode januari 1981 tot en met september 1989.

Man/vrouw-ratio

Het betreft 13 jongens en 31 meisjes met primaire CHT (man/vrouw-ratio 0,4) en 3 jongens met secundair/tertiaire CHT. Van 1 patiënt met primaire CHT was het geslacht niet gemeld.

Tabel 6 Enige gegevens van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT, geboren in 1984

A	gesl m/v	NIPG regnr	1e screening			1e diagnostisch onderzoek			TSH** mE/l	lft dg	Diagnostische conclusie
			lft dg	T4 -sd	TSH µE/pons	lft dg	klin* sympt	T4** nmol/l			
1	m	852	7	5.30	1.69	x	x	18	999	x	Primair; agenesie
2	v	637	x	5.00	1.60	17	x	10	390	x	Primair; agenesie
3	v	464	9	5.00	9.98	0	+	x	20	27	Primair; agenesie
4	v	440	x	5.00	0.70	12	+	27	400	15	Primair; agenesie
5	v	74	8	4.70	0.49	12	+	28	46	12	Primair
6	v	566	6	4.50	0.66	10	+	77	x	x	Primair
7	m	310	8	4.50	1.64	x	+	12	60	20	Primair; ectopie
8	v	720	7	4.50	2.14	x	+	17	20	x	Primair; ectopie
9	v	188	8	4.40	1.40	12	-	17	300	12	Primair
10	m	736	6	4.30	1.40	x	+	43	240	13	Primair
11	v	805	x	4.10	1.40	18	+	13	65	20	Primair; agenesie
12	v	571	7	4.00	0.93	14	+	40	x	14	Primair
13	v	542	9	4.00	0.80	18	+	50	450	x	Primair; ectopie
14	v	697	7	4.00	0.91	x	x	13	x	13	Primair; anders
15	x	409	x	3.90	3.10	x	-	34	26	16	Primair
16	m	311	7	3.90	0.90	20	+	35	86	20	Primair; agenesie
17	v	313	7	3.90	1.03	15	x	x	x	20	Primair; ectopie
18	v	822	8	3.80	0.63	42	-	28	40	42	Primair
19	m	38	8	3.80	0.02	21	x	70	3	296	Tertiair
20	v	86	7	3.80	0.74	18	+	28	46	20	Primair
21	v	128	8	3.70	1.16	18	-	60	480	18	Primair; ectopie
22	m	243	8	3.70	0.07	21	-	51	23	36	Primair; Tg synth.def.
23	v	405	7	3.70	0.62	10	+	8	74	13	Primair; agenesie
24	m	384	x	3.70	4.29	27	+	38	x	x	Primair; agenesie
25	v	396	6	3.60	0.54	10	+	15	x	16	Primair
26	m	485	x	3.60	3.14	16	+	15	500	18	Primair; agenesie
27	m	857	6	3.50	x	15	x	88	2	1145	Secundair/tertiair
28	v	683	7	3.40	1.03	31	-	28	60	10	Primair; agenesie
29	v	688	8	3.40	9.98	12	+	x	x	12	Primair; agenesie
30	v	651	14	3.30	1.32	32	-	55	500	x	Primair; ectopie
31	m	26	8	3.20	0.95	x	-	71	80	143	Primair; ectopie
32	v	108	10	3.20	7.97	x	+	12	260	149	Primair; agenesie
33	v	514	x	3.10	1.64	23	-	28	600	28	Primair; ectopie
34	m	682	13	3.00	0.10	25	-	71	30	40	Primair; Tg synth.def.
35	v	413	8	3.00	0.59	21	+	64	264	27	Primair
36	m	837	7	3.00	2.40	48	+	x	23	48	Primair; ectopie
37	m	372	6	2.90	0.62	14	+	x	528	15	Primair; org. defect
38	v	470	20	2.90	0.73	x	-	53	60	41	Primair; ectopie
39	v	383	x	2.70	1.35	23	-	120	169	36	Primair; ectopie
40	v	606	9	2.60	0.74	23	-	45	999	72	Primair; ectopie
41	v	48	6	2.50	0.85	12	-	x	x	14	Primair; agenesie
42	v	189	7	2.10	1.56	24	+	144	421	57	Primair; ectopie
43	m	605	14	2.10	0.03	38	-	135	5	257	Tertiair
44	v	305	9	2.00	1.34	23	-	75	240	31	Primair; ectopie
45	v	231	8	1.90	0.90	48	-	103	160	x	Primair; ectopie
46	m	28	7	1.80	0.30	15	-	122	111	x	Primair; ectopie
47	v	596	7	1.70	0.49	20	-	136	90	x	Primair; ectopie
48	m	743	6	1.60	0.13	x	x	x	x	17	Primair

* - = geen verschijnselen van hypothyreoidie; + = 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

Voor de 14e levensdag werd 24% en voor de 28e levensdag werd 84% van de patiënten onderzocht door de kinderarts (tabel 7). Dit zijn aanzienlijk hogere percentages dan die van de gehele groep verwezenen (tabel 5). 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.

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. Uitzondering vormen alle drie de patiënten met secundaire/tertiaire CHT en twee patiënten met primaire CHT. De patiënten met secundaire/tertiaire CHT hadden bij diagnostisch onderzoek waarden die niet als afwijkend beschouwd werden. Twee patiënten (A-19 en A-43) werden onder controle gehouden, één uit routine en één in verband met een afwijkende lichaamsbouw. Bij controle onderzoek bleek er toch sprake te zijn van een hypothyroïdie en de behandeling werd uiteindelijk ingesteld voor het eerste levensjaar. Patiënt A-27 werd bij het eerste diagnostisch niet als afwijkend beschouwd en uit de controle ontslagen. Pas later werd de diagnose gesteld. Het kind werd behandeld vanaf de leeftijd van ruim 3 jaar.

A-32 betreft een patiënt met een agenesis. Bij diagnostisch onderzoek mislukte de venapunctie. De moeder zou drie dagen later terugkomen, hetgeen niet gebeurde. Via het CB heeft de kinderarts het kind laten doorsturen naar een ander ziekenhuis. Dit heeft ertoe geleid dat de behandeling pas op de leeftijd van 5 maanden ingesteld kon worden.

Tabel 7 Leeftijden bij het eerste diagnostisch onderzoek van verwezen kinderen met primaire en secundaire/tertiaire CHT (N=48) over het geboortjaar 1984

Leeftijd (in dagen)	eerste diagn. ond.		behandeling	
	n	cum %	n	cum %
0 - 13	9	24	7	18
14 - 20	13	58	14	55
21 - 27	10	84	2	61
28 - 41	3	92	6	76
42 - 55	3	100	2	82
> 55	0	100	7	100
	38 [^]		38 [#]	

[^] Van 10 patiënten was de datum van het eerste onderzoek niet bekend

[#] Van 10 patiënten was de datum van ingang behandeling niet bekend

Klinische symptomatologie

Bij 22 van de 69 patiënten werd de vraag naar verschijnselen van CHT met ja beantwoord. Het betrof meestal de volgende verschijnselen: slecht drinken, navelbreuk, hypotonie en geprolongeerde icterus.

4.1.1 Primaire CHT

Primaire CHT is 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 30 patiënten (tabel 8). 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 3 patiënten werd een stoornis in de synthese van het schildklierhormoon gevonden, 1 met een organificatie-defekt en 2 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 12 kinderen. Bij allen wezen de verhoogde TSH-waarden op primaire CHT. Nader onderzoek naar de subclassificatie is nog niet verricht. Van 3 is bekend dat de diagnose vermoedelijk een dyshormonogese is en bij 3 wordt er gedacht aan een aanlegstoornis.

4.1.2 Secundaire/tertiaire CHT

Bij 3 patiënten waren er tekenen van hypofysaire/hypothalame insufficiëntie (tabel 8).

Tabel 8 Subclassificatie van de verwezen kinderen met permanente CHT geboren in 1984

Subclassificatie	Aantal
PRIMAIRE CHT	
Aanlegstoornis	
agenesie	13
ectopie	17
Dyshormonogenese	
organificatie-defekt	1
Tg-synthese-defekt	2
Nog onbekend	12
SECUNDAIRE/TERTIAIRE CHT	
sec. en/of tertiair	1
secundair	0
tertiair	2
Totaal	48

4.2 Passagère CHT

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 9). Het verschil tussen deze onderscheiden subgroepen is betrekkelijk.

Tabel 9 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 10 zijn de 47 kinderen met passagère CHT vermeld. Naast enige screenings- en diagnostische waarden worden geboortegewicht en zwangerschapsduur vermeld, evenals gegevens over eventuele behandeling.

Tabel 10 Enige gegevens van verwezen kinderen met passagère CHT, geboren in 1984

B	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.			behandeling met schildkl.horm. ja/nee aantal dagen	
					T4 -sd	TSH μ E/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] mg/l		
Passagère primaire hypothyreoïdie (definitie zie 4.2.1)											
1	v	568	3105	42	3.50	1.31	53	99	N	-	
2	m	845	3300	40	1.40	0.17	14	800	35	+	x
3	m	860	2830	36	3.30	0.35	53	80	x	x	
4	v	709	2450	34	4.00	0.38	25	75	x	-	
5	v	551	2270	40	3.20	1.31	60	60	32	+	27
6	v	617	3000	39	x	1.99	16	60	x	+	x
7	v	120	4970	40	1.90	0.26	56	60	x	x	
8	v	779	3560	42	3.30	0.90	30	60	37	+	212
9	v	155	1380	36	2.90	0.04	67	14	x	-	
10	m	745	1030	29	4.30	0.06	35	14	x	+	51
11	m	400	1630	31	2.40	0.04	69	10	x	-	
12	v	332	3780	42	4.20	0.15	43	10	29	-	
Passagère hyperthyreotropinemie (definitie zie 4.2.2)											
13	m	707	3450	40	2.80	1.69	95	91	x	+	14
14	v	318	2440	40	3.00	0.37	x	50	x	+	64
15	x	73	2700	37	3.20	x	105	25	x	x	
16	m	156	3810	x	3.80	0.36	94	23	x	+	x
17	m	755	2670	36	3.70	0.07	155	18	x	x	
18	m	589	2500	39	3.70	0.40	137	16	x	-	
19	m	862	1665	39	2.20	0.05	102	16	x	x	
20	v	789	3250	40	1.50	0.26	227	15	x	x	
21	m	201	1520	30	2.60	0.04	120	14	x	-	
22	m	489	3965	39	2.20	0.02	88	14	x	-	
23	m	244	2230	39	2.50	0.10	152	12	x	-	
24	v	473	3390	40	3.10	0.01	132	12	N	+	x
25	m	236	1100	33	2.20	0.04	103	12	x	x	
26	v	197	860	33	1.20	0.11	88	11	x	-	
27	v	856	1350	31	2.30	0.06	94	11	x	x	
28	m	557	3600	38	3.10	0.04	x	11	17	-	
29	m	520	4500	x	3.00	0.02	148	10	x	-	
30	m	824	3800	40	2.10	0.06	94	10	x	x	
31	m	16	1740	30	2.40	0.04	145	10	x	+	x
Passagère hypothyroxinemie (definitie zie 4.2.3)											
32	m	530	1000	35	3.20	0.11	62	5	N	x	
33	v	527	2500	35	2.50	0.03	70	5	N	-	
34	m	525	2950	37	2.60	0.02	55	5	N	+	x
35	v	62	920	35	2.50	0.17	62	5	N	-	
36	m	250	1790	34	2.60	0.04	48	3	N	-	
37	v	226	2370	37	3.80	0.02	69	3	N	-	
38	m	515	3000	x	2.10	0.02	57	3	19	+	x
39	m	816	1250	x	3.60	0.03	59	3	17	x	
40	v	367	3100	43	2.90	0.04	53	3	15	-	
41	m	64	3150	39	2.40	0.02	65	2	N	-	
42	m	836	2520	38	2.40	0.03	56	2	24	x	
43	v	416	2080	37	2.10	0.03	70	1	N	-	
44	m	865	3180	40	2.30	0.04	69	1	17	-	
45	m	345	2910	40	3.70	0.03	56	1	19	x	
46	m	747	1540	29	3.00	0.10	44	x	N	-	
47	m	408	1960	34	2.50	0.16	30	x	31	+	x

+ ja
- nee

[^] ofwel T3-harsopname, waarbij N = normaal en A = wijzend op TBG-deficiëntie

x niet bepaald of niet bekend

4.2.1 Passagère primaire hypothyreoïdie (zie tabel 10; B 1-12)

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 waren in 1984 12 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden (tabel 10). Bij 1 kind (B-1) werd 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. Van 5 kinderen is bekend dat ze tijdelijk behandeld werden met schildklierhormoon.

4.2.2 Passagère hyperthyreotropinemie (zie tabel 10; B 13-31)

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 1984 19 kinderen die aan deze voorwaarden voldeden. Een groot deel betrof kinderen met een laag geboortegewicht. Bij 1 kind (B-20) werd expositie aan jodium in de eerste levensdagen vermeld.

Zover bekend werden 5 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 bij de screening een verhoogd TSH gevonden wordt. Inderdaad kunnen tussen een verhoogde TSH-waarde bij screening en een normale TSH-waarde bij dia-

gnostisch onderzoek meerdere dagen gelegen zijn van een verhoogde TSH-spiegel in het bloed.

Er waren in 1984 82 kinderen met $TSH \geq 0,20 \mu E/pons$ bij 1e screeningswaarde, en wel:

- primaire CHT	42 (zie tabel 6)
- passagère CHT	12 (zie tabel 10)
- geen CHT	28
- (nog) geen conclusie	0 (zie tabel 12)
- geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend	0
	<hr/>
	82

Per definitie waren bij de 784 kinderen met 'geen CHT' de serologische TSH-waarden bij diagnostisch onderzoek zover bekend niet verhoogd ($\geq 10 mE/l$).

4.2.3 Passagère hypothyroxinemie (tabel 10; B 32-47)

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 16 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 hielprik op de 6e t/m 9e dag werd verricht. Het is dan ook niet verwonderlijk dat van de 16 zuigelingen een groot aantal prematuur is. Zover bekend werden 3 kinderen uit deze groep behandeld met schildklierhormoon.

Voorts zijn er diverse kinderen waarvan het niet duidelijk is of ze tot deze groep behoren omdat er geen TBG-bepaling is verricht. Deze groep wordt hierna besproken onder 'mogelijk passagère hypothyroxinemie'.

Mogelijke passagère hypothyroxinemie (tabel 11)

In de groep van 754 verwezen kinderen, die geëvalueerd werden als 'geen CHT' bevonden zich 21 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 11). Het is zeer waarschijnlijk dat bij een aantal van deze 21 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. Van de 21 was van 6 bekend dat ze te vroeg (< 37 wk) geboren waren. Van 1 kind is bekend dat het tijdelijk behandeld werd met schildklierhormoon. Jodiumexpositie werd bij geen van deze kinderen gemeld.

Tabel 11 Enige gegevens van kinderen met 'hypothyroxinemie' waarbij geen TBG-bepaling werd verricht, geboren in 1984

C	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.	
					T4 -sd	TSH μ E/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l
Vroeggeborenen								
1	v	612	1205	32	2.70	0.01	57	5
2	m	575	1940	32	3.90	0.04	65	3
3	m	248	2330	35	2.50	0.04	68	7
4	m	185	755	29	4.50	0.02	61	1
5	m	212	2590	36	2.30	0.12	69	x
6	m	61	1210	30	2.70	0.03	65	3
Overige								
7	m	839	3090	40	3.30	0.04	49	2
8	m	840	3160	38	2.90	0.01	62	3
9	v	859	2880	x	2.30	0.12	30	x
10	v	685	3000	40	2.30	0.02	21	2
11	m	624	3200	37	2.60	0.04	70	2
12	m	628	3200	40	2.10	0.04	53	1
13	m	664	2750	38	2.50	0.04	70	4
14	v	564	3510	40	2.40	0.06	66	2
15	m	593	3190	40	3.30	0.04	68	3
16	m	495	3540	40	3.30	0.02	68	3
17	m	445	3500	42	3.20	0.03	64	5
18	m	365	3040	38	3.50	0.04	50	5
19	v	174	3260	38	2.40	0.06	67	3
20	m	179	2040	40	3.80	0.05	44	4
21	v	53	3480	51	3.00	0.04	51	3

x niet bepaald of niet bekend

Samenvattend:

In 1984 werden 47 kinderen gevonden met passagère CHT, prevalentie 1 : 3.700. In verschillende landen worden verschillende prevalenties gemeld, afhankelijk van definitie, jodiumdeficiëntie en jodiumexpositie. Van 13 zuigelingen is bekend dat ze tijdelijk behandeld werden met schildklierhormoon.

4.3 (Nog) geen conclusie mogelijk (tabel 12)

Deze groep bevat nog 4 kinderen. Bij het eerste meetpunt betrof het 8 kinderen. In tabel 12 worden enkele gegevens van deze kinderen getoond. In alle gevallen betrof het prematuren, die overleden zijn. Patiënt D-2 had multipele congenitale afwijkingen en patiënt D-3 een congenitale hartafwijking.

Tabel 12 Enige gegevens van verwezen kinderen, geboren in 1984, waarbij geen conclusie mogelijk was

D	gesl m/v	NIPG regnr	geb.gew. g	zwang. duur wk	1e screening		1e diagn. onderz.			behandeling m. schildkl.horm. ja/nee, aantal dagen	overleden ja/nee, leeftijd in dagen
					T4 -sd	TSH µE/ pons	T4 nmol/l	TSH mE/l	TBG [^] mg/l		
1	m	455	1290	30	2.60	0.05	x	x	x	x	+, x
2	m	319	2200	35	3.40	0.04	102	8	x	x	+, x
3	m	190	1930	31	3.10	0.04	x	x	x	x	+, 38
4	m	867	1880	36	x	x	x	x	x	x	+, x

+ ja

- nee

x niet bepaald/niet bekend

4.4 Geen CHT

Bij 754 van de 862 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-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 82 kinderen TBG-deficiëntie geregistreerd. Dit is 10% van het aantal verwezen kinderen. Bij allen was de diagnose 'geen CHT'.

Het betrof 60 jongens en 21 meisjes. Van 1 kind was het geslacht niet bekend. De verdeling van TBG-deficiëntie naar entadministratie is weergegeven in tabel 13.

Tabel 13 TBG-deficiëntie van de verwezen kinderen geboren in 1984, per entadministratie van de woonplaats

Regio entadministratie	aantal
Groningen	2
Friesland	5
Drenthe	2
Flevoland	0
West-Overijssel	2
Twente	3
Overijssel ^	4
Gelderland	17
Utrecht	8
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	7
Amsterdam	4
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	17
Rotterdam	0
Zeeland	0
Noord-Brabant	9
Limburg	2
Totaal	82

^ Indien niet bekend was of het kind in de Flevoland, West-Overijssel of in Twente geboren was

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 862 verwijzingen ter diagnostiek van mogelijke congenitale hypothyreoïdie was van 9 kinderen (1%) geen diagnose bij het NIPG bekend. Het betreft:

Geen diagnostisch onderzoek verricht wegens	7
- weigering ouders	1
- niet nodig geacht door kinderarts	1
- anders	5

Na 2 keer rappel aan de kinderarts geen antwoord2

Geen van deze kinderen had een positieve TSH-screeningsuitslag.

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.

Behandeling van 'geen CHT'

Behandeling met schildklierhormoon van kinderen met 'geen CHT' vond volgens de meldingen plaats bij 7 van de 754 kinderen. Van 2 kinderen was de duur van de behandeling bekend, deze was 1 en 8 dagen. Van de 7 kinderen bleken bij nader onderzoek 3 een TBG-deficiëntie te hebben.

4.7 Diagnose naar regio van entadministratie

Tot slot van dit hoofdstuk worden in tabel 14 de voornaamste diagnostische conclusies weergegeven naar regio van de entadministratie van de woonplaats.

Tabel 14 Diagnosen naar entadministratie van de woonplaats van de verwezen kinderen geboren in 1984

Regio entadm. entadministratie	Permanente CHT	Passagère CHT	Geen CHT	(Nog) geen concl. mgl.	Onbekend	Totaal
Groningen	5	1	18	0	0	24
Friesland	2	2	33	0	0	37
Drenthe	2	2	23	0	0	27
Flevoland	0	2	7	0	0	9
West-Overijssel	0	2	22	0	1	25
Twente	0	2	16	0	0	18
Overijssel ^	3	5	57	0	0	65
Gelderland	4	6	160	1	3	174
Utrecht	3	5	44	1	1	54
Noord-Holland (excl. Amsterdam)	4	2	48	1	1	56
Amsterdam	1	0	19	0	0	20
Zuid-Holland (excl. Rotterdam)	11	8	131	0	2	152
Rotterdam	4	3	34	0	1	42
Zeeland	2	0	9	0	0	11
Noord-Brabant	7	6	111	0	0	124
Limburg	0	1	18	0	0	19
Onbekend	0	0	4	1	0	5
Totaal	48	47	754	4	9	862

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. In het ideale geval zijn er alleen terecht-positieven (zieken met een positieve test-uitslag) en terecht-negatieven (niet-zieken met een negatieve test-uitslag). Hoe meer men geneigd is om geen enkele patiënt 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 bezien in relatie tot de resultaten over 1984. De verwijscriteria zijn vermeld in paragraaf 2.1.

Een goed inzicht in het discriminerend vermogen van een screeningstest wordt verkregen door het nagaan van de sensitiviteit, specificiteit en de positief en negatief voorspellende waarde. Onder de sensitiviteit van een test verstaat men de kans dat degene met de gezochte ziekte een positieve testuitslag heeft en onder de specificiteit de kans dat degene die de ziekte niet heeft een negatieve testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde is de kans op ziekte indien de testuitslag positief is en de negatief voorspellende waarde de kans op het niet hebben van de gezochte ziekte indien de test negatief is.

In het geval van de CHT-screening waarbij sommige kinderen, namelijk degenen met een dubieuze uitslag, nogmaals getest worden, zal onder een positieve testuitslag verstaan worden: alle screeningsuitslagen waarbij verwijzing geïndiceerd is. Uitslagen, waarbij verwijzing niet geïndiceerd is, worden als negatief beschouwd.

In Nederland is destijds gekozen voor een gecombineerde T4/TSH-screening omdat hiermee naast patiënten met primaire CHT ook patiënten met secundaire/tertiaire CHT opgespoord kunnen worden. Uit eerdere rapportages is gebleken dat kinderen met een primaire CHT vrijwel altijd gevonden zouden worden wanneer 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 het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure ook voor de beide ziektebeelden afzonderlijk worden besproken.

Eerst zal het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure worden nagegaan voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen (5.1), daarna voor beide ziektebeelden afzonderlijk (5.2). In de bijlage is de positief voorspellende waarde naar screeningscategorie vermeld.

5.1 Het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen

In 1984 werden 862 kinderen verwezen, waarvan 43 ten onrechte (zie 3.3). Onder deze 43 was 1 patiënt met primaire CHT (A-48, zie tabel 9). Deze patiënt had bij de screening een dubieuze T4-waarde (-1,6 SD) en een dubieuze TSH-waarde (0,13 μ E/stans). Van een tweede hielprik werd afgezien. Hoewel het aannemelijk is dat dit kind bij een tweede hielprik wederom een dubieuze screeningswaarden zou hebben en dus voor nader onderzoek in aanmerking zou komen, is dit niet met zekerheid te zeggen. Laat men dit kind buiten beschouwing dan is het aantal terecht-positieven 47. Er zijn zover bekend geen patiënten met primaire CHT en 3 patiënten met secundaire/tertiaire CHT gemist bij de screening in 1984. Het aantal fout-negatieven is dus 3. Opgemerkt dient te worden dat het aantal fout-negatieven waarschijnlijk een onderschatting is.

Van de 819 terecht verwezen kinderen was bij 12 de diagnose onbekend of was er nog geen conclusie mogelijk. Laat men deze 12 eveneens buiten beschouwing, dan is het aantal fout-positieven 760, namelijk 819 minus 12 minus 47 (het aantal terecht-positieven). Het aantal terecht-negatieven is 171.335, namelijk 172.158 (het aantal gescreenden, zie hoofdstuk 1) minus 810 (het aantal terecht-positieven, fout-positieven en fout-negatieven) minus 12 (diagnose onbekend/nog geen conclusie) minus 1 (patiënt met primaire CHT, niet verwezen volgens het screeningsprotocol).

De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde zijn nu eenvoudig te berekenen (zie tabel 15).

Conclusie: De sensitiviteit van de gehele screeningsprocedure ten aanzien van het opsporen van patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT is niet 100%. Drie patiënten met secundaire/tertiaire CHT hadden fout-negatieve screeningsuitslagen. De positief voorspellende waarde van de screening is tamelijk laag, 5,8% van de verwezen kinderen diende behandeld te worden, oftewel slechts 1 op de 17.

Tabel 15 Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden en aantal en percentage 2e hielprikken van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen en voor patiënten met primaire CHT (alleen actie bij afwijkende TSH-waarden) en secundaire/tertiaire CHT (geen actie bij afwijkende TSH-waarden) afzonderlijk over het geboorte 1984

Op te sporen ziekte(n) (aard van de screeningsprocedure)	Sensi- tiviteit	Speci- ficiteit	Pos.voersp. waarde	Neg.voersp. waarde	2e hiel- prikken*	
	(%)	(%)	(%)	(%)	n	%**
Primaire en sec/tert CHT (huidige screenings- procedure)	94	99,56	5,8	100,0	2377	1,38
Primaire CHT (huidige screenings- procedure, echter <u>alleen</u> actie bij afwijkende TSH-waarden)	95	99,96	35,3	100,0	228	0,13
Sec/tert CHT (huidige screenings- procedure, echter <u>geen</u> actie bij afwijkende TSH-waarden)	50	99,62	0,5	100,0	2149	1,25

* ontleend aan de kwartaalrapporten van de CHT-laboratoria

** t.o.v. het aantal gescreenden (N=172.158)

5.2 Het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT afzonderlijk

Van de 807 terecht verwezen kinderen met bekende diagnose in 1984 hadden 644 kinderen een normale TSH-waarde ($<0,11 \mu\text{E/pons}$), 133 kinderen een afwijkende TSH-waarde en van 30 kinderen was de TSH-uitslag bij de eerste hielprik niet bekend. Neemt men aan dat de verdeling van normale en afwijkende TSH-waarden onder degenen met een onbekende uitslag gelijk is aan de verdeling bij

de bekende TSH-uitslagen dan hadden van de 30 kinderen 25 een normale uitslag en 5 een afwijkende.

Primaire CHT, en alleen actie bij een afwijkend TSH

Stel men zou alleen patiënten met primaire CHT willen opsporen. En men maakt gebruik van de huidige procedure, met dit verschil dat alleen bij afwijkende TSH-waarden actie wordt ondernomen.

Het aantal terecht-positieven is dan 42. De onder 5.1 genoemde patiënt met primaire CHT, die niet volgens de screeningsprocedure verwezen is wordt buiten beschouwing gelaten, daarnaast zou nu ook A-22 en A-34 (zie tabel 6) een fout-negatieve uitslag hebben. Het betreft twee patiënten met een Tg-synthese-defect. De screeningswaarden van deze kinderen waren T4 -3,7 en -3,0 SD en het TSH was respectievelijk 0,07 en 0,10 $\mu\text{E}/\text{pons}$. Het aantal fout-negatieven is dus 2.

Het aantal fout-positieven zou 77 zijn, namelijk 807 (terecht verwezen kinderen met bekende diagnose) minus 42 (terecht-positieven) minus 644 (normale TSH bij de eerste hielprik) minus 25 (geschatte aantal met normale TSH bij de eerste hielprik) minus 19 (dubieuze TSH bij de eerste hielprik en negatieve TSH bij de tweede hielprik).

Het aantal terecht-negatieven zou 172.024 zijn, namelijk 172.158 (gescreenden) minus 121 (het aantal terecht-positieven, fout-positieven en fout-negatieven) minus 12 (diagnose onbekend of nog geen conclusie mogelijk) minus 1 (patiënt met primaire CHT, niet verwezen volgens het screeningsprotocol).

De positief voorspellende waarde is 35,3% (tabel 15). Ruim een derde van de verwezen kinderen zou de aandoening hebben. In plaats van 2377 zouden nu slechts 228 tweede hielprikken verricht moeten worden. Wel zouden 2 kinderen gemist zijn.

Uit tabel 6 blijkt dat een belangrijk deel van de patiënten met primaire CHT nog redelijk hoge T4-waarden heeft. Zo zijn A-44 t/m A-48 alleen gevonden op grond van een verhoogd TSH. Ook zijn er patiënten met primaire CHT, waarbij het TSH slechts marginaal verhoogd is. Het is daarom aannemelijk dat er meer patiënten gemist worden. Een deel van deze onbekende groep zou opgespoord kunnen worden door het afkappunt van het TSH bij de screening te verschuiven. Zou men het afkappunt van het TSH 1 eenheid verschuiven, namelijk van 0,11 $\mu\text{E}/\text{pons}$ naar 0,10 $\mu\text{E}/\text{pons}$, dan zou het aantal fout-negatieven zeker met 1 verminderen (A-34 zou nu wel opgespoord worden) en mogelijk zelfs nog meer.

op grond van hun verlaagde T4-waarden. Aangezien er screeningstechnisch, evenals klinisch, een onderscheid is tussen de beide aandoeningen zal het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure ook voor de beide ziektebeelden afzonderlijk worden besproken.

Eerst zal het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure worden nagegaan voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen (5.1), daarna voor beide ziektebeelden afzonderlijk (5.2). In de bijlage is de positief voorspellende waarde naar screeningscategorie vermeld.

5.1 Het discriminerend vermogen van de screeningsprocedure voor patiënten met primaire en secundaire/tertiaire CHT samengenomen

In 1989 werden 934 kinderen verwezen, waarvan 33 ten onrechte. Onder deze 33 waren 2 patiënten met primaire CHT (A-34 en A-35, tabel 9) en 1 patiënt met secundaire/tertiaire CHT (A-46, tabel 9). De 2 patiënten met primaire CHT hadden zeker fout-negatieve screeningsuitslagen. Het betreft een tweeling met een zwangerschapsduur van 35 weken en een geboortegewicht van 1150 en 900 gram. Ze werden op de leeftijd van 7 dagen gescreend. De T4-waarden waren positief (-3,4 en -3,5 SD) en de TSH-waarden negatief (0,10 en 0,01 $\mu\text{E/stans}$). Aangezien zij onder de 'prematurenregeling' vallen, hetgeen inhoudt dat alleen de TSH-uitslag bepalend is voor verdere actie (zie 2.1.1), kwamen zij strikt genomen niet voor nader onderzoek in aanmerking. Bij beiden werd de diagnose Tg-synthese-defect gesteld. De patiënt met secundaire/tertiaire CHT had een dubieuze T4-waarde (-2,9 SD) en uiteraard een negatieve TSH-waarde bij de 1e hielprik. Van een tweede hielprik werd afgezien omdat het kind al bekend was bij de kinderarts. Hoewel het aannemelijk is dat dit kind bij een tweede hielprik wederom een dubieuze of positieve T4-waarde zou hebben en dus voor nader onderzoek in aanmerking zou komen, is dit niet met zekerheid te zeggen. Laat men dit kind buiten beschouwing dan is het aantal terecht-positieven 66 en het aantal fout-negatieven 2. Opgemerkt dient te worden dat het aantal fout-negatieven waarschijnlijk een onderschatting is. Pas na enige jaren verkrijgt men hiervan een betrouwbaarder beeld.

Van de 901 terecht verwezen kinderen was bij 43 de diagnose onbekend of was er nog geen conclusie mogelijk. Laat men deze 43 eveneens buiten beschouwing,

6. SAMENVATTING

In *hoofdstuk 1* wordt de deelname aan de screening beschreven. Deze was in 1984, evenals in de voorgaande jaren, hoog. Van het totale aantal pasgeborenen (173.102) ontvingen 172.158 de hielprik. Wanneer de kinderen die vóór de screeningsleeftijd overleden buiten beschouwing worden gelaten, was de deelname 99,65%.

Hoofdstuk 2 schetst het beloop. De wijziging van de screeningsprocedure medio 1982 heeft geleid tot een aanmerkelijke vermindering van het aantal 2e hielprikken en verwijzingen.

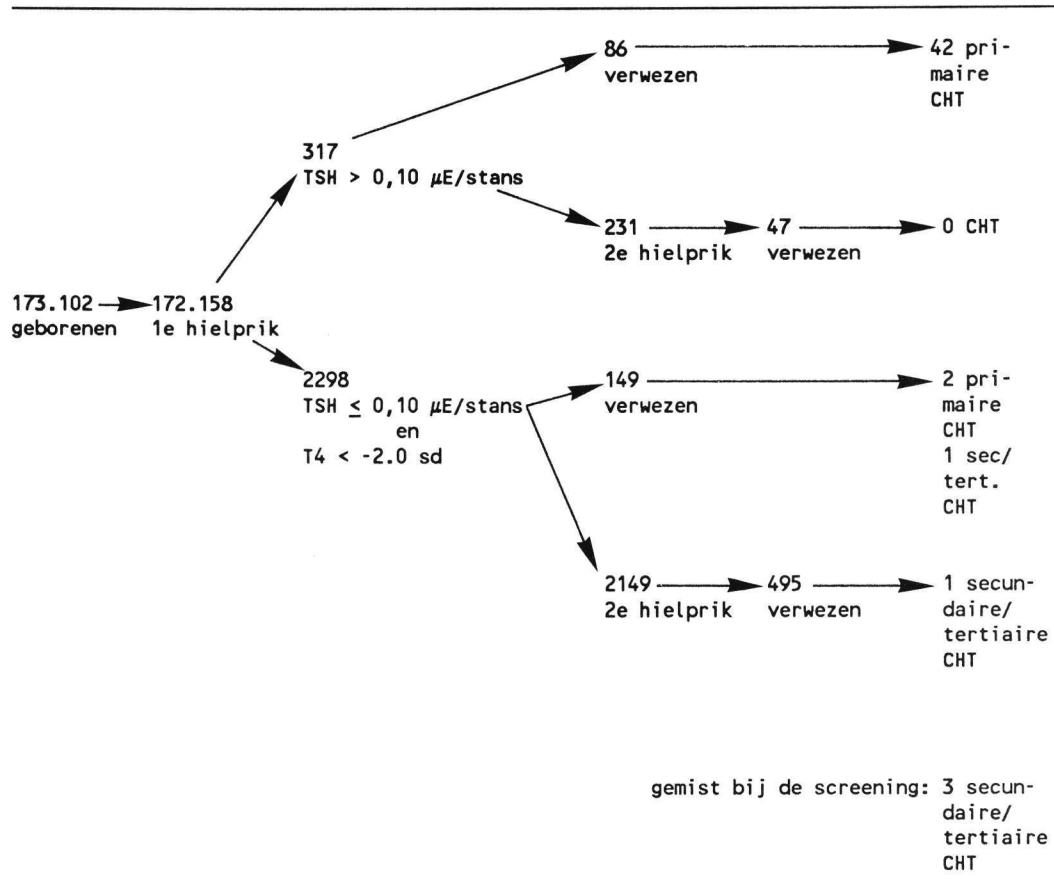
In *hoofdstuk 3* wordt de populatie zuigelingen (862) beschreven die op grond van de screening naar een kinderarts werd verwezen voor diagnostisch onderzoek. Van de direct verwezen kinderen was 51% voor de leeftijd van 21 dagen onderzocht door de kinderarts.

43 Zuigelingen, merendeels prematuren, werden ten onrechte verwezen.

Hoofdstuk 4: De diagnostische conclusies kwamen grotendeels overeen met die in het voorgaande jaar: 45 zuigelingen met primaire CHT, 3 met secundaire/tertiaire CHT, 47 met passagère CHT, 754 met 'geen CHT', 4 met '(nog) geen conclusie' en 9 met 'geen diagnostisch onderzoek verricht of bekend'. De subclassificatie van de patiënten met primaire CHT was: 13 met een agenesie, 17 met een ectopie, 1 met een organificatie-defekt en 2 met een Tg-synthese-defekt. Van 12 patiënten met primaire CHT was de subclassificatie nog niet bekend.

Hoofdstuk 5: Tot nog toe zijn er drie patiënten met secundaire/tertiaire CHT bekend die gemist zijn bij de screening in 1984. Zover bekend zijn er in 1984 geen patiënten met primaire CHT gemist. De huidige screeningsprocedure kan beschouwd worden als een effectieve screening op primaire CHT, mits alleen actie wordt genomen bij afwijkende TSH-waarden, en als een nogal ineffektieve screening op secundaire/tertiaire CHT. Of, en zo ja op welke wijze de screening gewijzigd dient te worden 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 en in de Landelijke Adviescommissie-CHT. De belangrijkste vraag hierbij is of secundaire/tertiaire CHT een aandoening is waarop gescreend dient te worden. Hierbij verdient het aanbeveling de criteria van Wilson & Jungner als leidraad te hantieren.

Het stroomdiagram geeft in het kort het beloop van de screening in 1984 weer:



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

LITERATUUR

- ADVIESCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor Kinderartsen, 2e uitgave 1986. Nederlandse Ver. voor Kindergeneesk., Utrecht
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS/AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1987; 80: 745-49
- CAPIAU H, L ROELEN & R CLARA. Familial thyroid ectopy. Abstract in Nato Advanced Research Workshop, Brussels, 1988
- CHILDS B, LI GARNER. Etiologic factor in sporadic cretinism. Analysis of 90 cases. *Ann. Hum. Genet.* 1954; 19: 90-96
- CUCKLE HS, NJ WALD. Principles of screening. *In: Antenatal and neonatal screening* (Ed. NJ Wald). Oxford University Press, Oxford, 1984
- DELANGE F, C BECKERS, R HOFER ET AL.: Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe. *In: Neonatal thyroid screening* GN Burrow & JH Dussault (eds.). Raven Press, New York, 1980
- DELANGE F, P BOURDOUX, AM ERMANS. 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 JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Pediat. adolesc. Endocr.*, vol. 14, pp 106-116. Karger, Basel 1985
- GAAG RD VAN DER, HA DREXHAGE, JH DUSSAULT. The role of maternal immunoglobulins blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; ii 246-250
- GONS MH, K KOK, GM MIGA & JJM DE VIJLDER. 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 MA, T VULSMA, JJM DE VIJLDER. Congenitale hypothyreoïdie. Nieuwe inzichten en ontwikkelingen. *Tijdschr. Kindergeneeskd.* 1986; 54: 164-169
- GOUJARD J, A SAFAR, A ROLLAND & JC JOB. Epidémiologie des hypothyroïdies congénitales malformatives. *Archs. fr. Pédiat.* 1981; 38: 875-79
- HOLTZMANN C, WE SLAZYK, JF CORDERO ET AL. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *In: LB Andrews (ed.): Legal liability and quality assurance in newborn screening.* Chicago, American Bar Foundation, 1985, pp 28-37

JONGE GA DE. Congenitale hypothyreoïdie in Nederland. Tijdschr. Kinderge-
neesk. 1977; 45: 1-5

IRIE M, H NAKAJIMA, H INOMATA ET AL. Screening of neonatal hypothy-
roidism in Japan. In: BL Therrell Jr (ed.): Advances in neonatal screening. Amst-
terdam, Elsevier Science Publishers B.V., 1987, pp 41-47

KLEIN AH, S MELTZER, FN KENNEY. Improved prognosis of congenital
hypothyroidism treated before 3 months. J. Pediat. 1972; 81: 912-915

KOK JH. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory
distress syndrome. Proefschrift UA, 1985

KWARTAALRAPPORTEN 'Over de analytische vergelijking van de CHT-labo-
ratoria 1984', bewerkt in het Referentieinstituut voor de CHT-screening te Rot-
terdam, in opdracht van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en Milieu-
hygiëne te Bilthoven, door E Endert, JGC van de Meene, J Rechsteiner, JFW
Tertoolen en W Schopman

LA FRANCHI S, CE HANNA, PL KRAINZ 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 WJ. Interim-verslag screening op PKU en CHT bij kinderen geboren in
1982 en 1983. NIPG, Leiden, april 1984

MEIJER WJ. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rap-
portage aan de Landelijke Begeleidingscommissie PKU en CHT. NIPG, Leiden,
april 1984

MEIJER WJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Tijdschr. Kindergeneesk.
1985; 53: 92-98

MEIJER WJ. 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 MM VAN. Jodium en Krop in Nederland. Een evaluatie
van de strumaprofylaxe. Acad. Proefschrift, RUL, 1988

VAANDRAGER GJ, W KNIPSCHER. Rapportage van de screening op con-
genitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1986. Verslag van de Landelijke
Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, november 1987

VAANDRAGER GJ. Screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen ge-
boren in 1986. Evaluatie van screeningsproces en -methode. T. Jeugdgezond-
heidszorg 1988; 20: 19-23

VAANDRAGER GJ, PH VERKERK. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1987. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, maart 1988

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1988. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989

VERKERK PH, GJ VAANDRAGER. Rapportage van de screening op congenitale hypothyreoïdie bij kinderen geboren in 1983 - derde meetpunt. Verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie CHT. NIPG, Leiden, oktober 1989.

VIJLDER JJM DE. In en om de schildklier. Inaugurale rede U.A., 1988

WILSON JMG, G JUNGNER. Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968. Public Health Paper, no. 34

VULSMA T, HA DELEMARRE, SMPF DE MUINCK KEIZER, BM WIEDIJK, MH GONS, PH VERKERK, JJM DE VIJLDER. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. International Symposium Thyroid gland, Environment and Autoimmunity 1989, Amsterdam (abstract)

BIJLAGE

Bijlage

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 (1984). Kinderen waarvan bekend is dat ze ten onrechte werden verwezen, waarvan 1 met primaire CHT, werden weggelaten. Met name positieve TSH-waarden blijken een hoge positief voorspellende waarde te hebben.

Tabel 1 Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de gescreende kinderen, geboren in 1984, die in aanmerking kwamen voor verwijzing of voor een tweede hielprik: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH (μ E/pons)		
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$
positief $\leq -3,0$	32/43 (=74%)	0/8 (=0%)	3/149 (=2,01%)
dubieus -2,9 - -2,1	6/13 (=46%)	0/39* (=0%)	1/2149* (=0,05%)
negatief $\geq -2,0$	4/25 (=16%)	0/189* (=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 251 terecht direct verwezen kinderen bleken 46 CHT te hebben. De kans dat een kind CHT heeft wanneer het een positieve eerste screeningsuitslag heeft is dus 18% (46/251).

Tabel 2a geeft de positief voorspellende waarde weer naar screeningscategorie van de kinderen die direct 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 (149) plaats uitsluitend op grond van een positieve T4-waarde. Hierbij werden 3 kinderen met CHT gevonden.

Tabel 2a Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1984 die op grond hiervan direct werden verwezen: 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 $\leq -3,0$	32/43 (=74%)	0/5 (=0%)*	3/149 (=2,01%)	35/197 (=18%)
dubieus -2,9 - -2,1	6/13 (=46%)			6/13 (=46%)
negatief $\geq -2,0$	4/25 (=16%)			4/25 (=16%)
totaal	42/81 (=52%)	0/5 (=0%)	3/149 (=2,01%)	45/235 (=19%)

* Exclusief prematuren die op de voorgeschreven leeftijd werden gescreend

Opmerking: de som van het aantal direct verwezenen (235) en het aantal verwezenen na twee hielprikken (542, zie tabel 2b) is niet gelijk aan het totaal aan verwezenen in 1984 (862), 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).

Van de 556 kinderen, met bekende diagnose, die terecht verwezen waren na de tweede hielprik, had 1 kind CHT. De kans op deze aandoening, wanneer een kind na twee hielprikken wordt verwezen, is dus 0,2% (1/556).

Tabel 2b geeft de positief voorspellende waarde van de 542 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 (495) had bij de eerste screening een dubieuze T4-waarde en een negatieve TSH-waarde. Van deze kinderen bleek 1 CHT te hebben.

Tabel 2b Positief voorspellende waarde naar screeningscategorie van de eerste hielprik bij de kinderen geboren in 1984 die verwezen werden na twee hielprikken: aantal permanente CHT-gevallen per aantal gescreende kinderen

T4 (s.d.)	TSH ($\mu\text{E}/\text{pons}$)			totaal
	positief $\geq 0,20$	dubieus 0,11-0,19	negatief $\leq 0,10$	
positief $\leq -3,0$		0/3 (=0%)*		0/3 (=0%)
dubieus -2,9 - -2,1		0/15 (=0%)	1/495 (=0,2%)	1/510 (=0,2%)
negatief $\geq -2,0$		0/29 (=0%)		0/29 (=0%)
totaal		0/47 (=0%)	1/495 (=0,2%)	1/542 (=0,2%)

* Prematuren die op de voorgeschreven leeftijd gescreend zijn

Opmerking: zie de opmerking bij tabel 2a

HUISDRUKKERIJ NIPG-TNO