

Hoofdstuk 1 Congenitale hypothyreoïdie (CH) - achtergrondinformatie

- 1.1 Definitie
- 1.2 Schildklierhormoon, synthese en regulatie
- 1.3 Etiologie
- 1.4 Epidemiologie
- 1.5 Verschijnselen
- 1.6 Prognose, niet/laat behandeld
- 1.7 Noten

1.1 Definitie congenitale hypothyreoïdie

Te lage schildklierhormoon (SKH) productie/secretie, dan wel een verhoogd verbruik of verlies van schildklierhormoon (laatste 2 zeer zeldzaam), resulterend in
-een (plasma) vrije thyroxine (FT4) concentratie onder het leeftijdspecifieke referentie interval (LSRI),
of
-een FT4 concentratie (net) binnen het LSRI in combinatie met een TSH concentratie (ruim) boven het LSRI (zie ook tabel 4.9),
reeds aanwezig bij de geboorte.

1.2 Schildklierhormoon, synthese en regulatie

De (embryonale) aanleg van de schildklier start rond de 20e tot 22e embryonale dag met het verschijnen van de schildklier “anlage” in de voorwand van de primitieve farynx, waarna migratie plaatsvindt naar de definitieve locatie voor/rond de trachea. De migratie geschiedt in nauwe samenhang met grote bloedvaten en hart en is voltooid rond de 45e tot 50e embryonale dag.

De synthese van T4 en T3 vindt plaats in de schildklierfollikels (minuscule “druppeltjes” colloïd, omgeven door 1 laag thyrocyten), deels in de thyrocyten zelf en deels op het raakvlak van de thyrocyten en het colloïd.

De volgende stappen in dat proces zijn cruciaal (figuur 1a): 1) opname van iodide uit het bloed door de “Natrium Iodide Symporter” (NIS), o.i.v. TSH stimulatie, 2) diffusie van het iodide door de thyrocyt richting de apicale membraan van de thyrocyt en transport door die membraan richting het colloïd o.a. door pendrine, 3) daar “organificatie” en koppeling van iodide aan de zich in het thyroglobuline bevindende tyrosines, o.i.v. het “thyroid peroxidase” (TPO) en H₂O₂ (gegenereerd door schildklierspecifieke oxidases), 4) endocytose van thyroglobuline, 5) lysosomale digestie van het thyroglobuline waarbij vrijkomen van T4 en T3, 6) diffusie van T4 en T3 richting de basolaterale membraan, en 7) afscheiding van T4 en T3 in de bloedbaan.

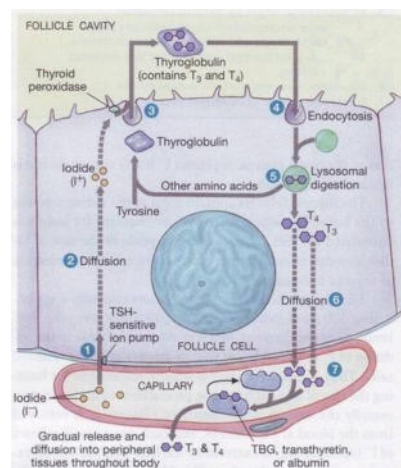


Fig. 1a

Het schildklierhormoon dat dagelijks door de schildklier in de bloedbaan wordt afgescheiden bestaat voor 80% uit thyroxine (T4, het prohormoon) en voor 20% uit triiodothyronine (T3, het actieve hormoon).

T4 wordt buiten de schildklier, in de doelcellen, door type I en II deiodinase geactiveerd tot T3, en door type III deiodinase omgezet in reverse T3 (rT3 = inactief T3). Tot voor kort was het idee dat T4 vanuit de bloedbaan de celmembraan van de doelcellen door passieve diffusie passeert. De laatste jaren is echter duidelijk geworden dat tenminste een deel van dit transport via “thyroid hormone transporters” in decelmembraan verloopt. Eenmaal in decel oefent T3 zijn werking uit door binding aan de intracellulaire schildklierhormoon receptor. Dit hormoon-receptor complex beïnvloedt direct de gen transcriptie.

De productie en afscheiding van T4 en T3 wordt geregeld door de hypofyse en hypothalamus, die continue de plasma (F)T4 en T3 concentraties “meten” en, afhankelijk van die concentraties, meer of minder “Thyroid Stimulating Hormone” (TSH) afscheiden. (Figuur 2)

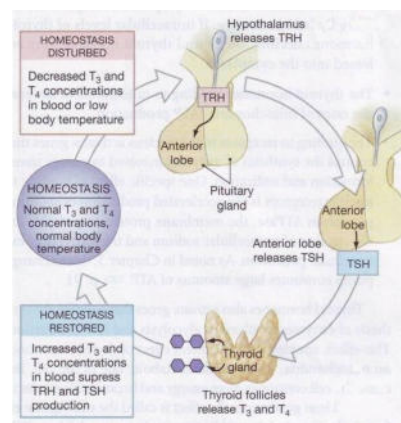


Fig. 1b

Schildklierhormoon is onmisbaar voor de pre- en postnatale hersengroei en -ontwikkeling. Daarnaast speelt het een belangrijke rol in de (lengte-)groei, en kan het worden gezien als het “gaspedaal” van het metabolisme.

1.3 Etiologie

Permanente CH

- Thyreoïdale origine (CH-T)
 - Dysgenesie (agenesie, dystopie [=ectopie] of hypoplasie) van de schildklier. [Noot A]
 - Dyshormonogenese [Noot B]
- Centrale origine (CH-C; = hypothalaam/hypofysair)
 - Dysgenesie (bijvoorbeeld hypoplastische adenohipofyse + ectopische neurohypofyse), vrijwel altijd geassocieerd met multipale hypofysehormoondeficiëntie. [Noot C]
 - Dyshormonogenese [Noot D]

Voorbijgaande CH

- Thyreoïdaal
 - Overmatige blootstelling aan jodium rond de geboorte of tijdens de eerste levensdagen.
 - Jodium deficiëntie (moeder).
 - Transplacentaire overdracht van TSH receptor blokkerende antistoffen van moeder (met autoimmuun schildklierziekte) naar foetus (tijdens de 2e helft van de zwangerschap).
 - Thyreostaticum gebruik moeder tijdens de zwangerschap, tot de geboorte.
 - Heterozygote DUOX2 genmutaties (gestoorde H₂O₂ productie) en “germ-line” TSHR genmutaties.

• Centraal

-Geassocieerd met inadequaat behandelde, of op het moment van de neonatale screening nog niet gediagnostiseerde maternale hyperthyreoïdie o.b.v. M Graves (zie ook hoofdstuk 6).

1.4 Epidemiologie

Tabel 1a CH incidentie in Nederland, periode 1 april 2002 tot 1 juni 2004. [1]

	Incidentie
CH, permanent	1 : 2,200
CH-C, permanent	1 : 21,000
CH-T, permanent	1 : 2,500 dysgenese \approx 80% dys-hormonogenese \approx 20%
CH, voorbijgaand [1]	1 : 12,000

1.5 Verschijnselen [2,3]

Tabel 1b Verschijnselen/symptomen van CH In de eerste levensweken (aanwezig bij 15-20%).

Verlengde icterus (hyperbilirubinemie > 14 dagen)

Open achterste fontanel (diameter > 1 cm)

Macroglossie

Opgezette buik

Hernia umbilicalis

Slecht drinken

Oedeem (periorbitaal, pretibiaal)

Hypotonie

"Schorre" huid

Tabel 1c *Samenhangend met een specifieke CH etiologie (zeldzaam).*

Gespleten verhemelte + choanenatresie + stekelig haar [1]

Respiratoire + neurologische problemen [2]

Struma [3]

Sensorineuraal gehoorverlies [4]

Hypoglycemie ± micropenis ± "midline" defect(en) [5]

1 thyreoïdale dysgenese a.g.v. FOXE1 genmutatie

2 thyreoïdale dysgenese a.g.v. TITF1/NKX2-1 genmutatie

3 thyreoïdale dysgenese

4 thyreoïdale dysgenese a.g.v. SLC26A4 genmutatie; NB gehoorverlies mogelijk nog niet in de eerste levensweken

5 CH-C

1.6 Prognose, niet/laat behandeld

Als vooral ernstige CH niet tijdig wordt gediagnosticeerd en adequaat wordt behandeld resulteert dit in irreversibele hersenbeschadiging met als gevolg ernstige cognitieve en motorische ontwikkelingsachterstand.

In 1985 rapporteerde klein hierover de volgende getallen: [4]

-800 kinderen met CH gediagnosticeerd voor de invoering van de screening.

-gemiddeld IQ: < 80

-250 van die 800 kinderen:

IQ < 85 - 65%

IQ < 70 - 40%

IQ < 55 - 20%.

NB Uiteindelijke IQ's zeer afhankelijk van leeftijd start thyroxine (T4) behandeling: hoe later de start, des te lager het IQ. Mogelijk speelt ook de hoogte van de startdosering hierbij een rol.

1.7 Noten

Ad A Oorzaak:

-onbekend in > 95% van de gevallen.

-mutaties in genen betrokken bij de schildklieraanleg verklaren < 5%.

-genen: TITF2/FOXE1, PAX8, TITF1/NKX2-1, en (mogelijk) NKX2-5 en GLIS3. [3,5,6]

-♀ : ♂ verhouding: 2 : 1.

Ad B Oorzaak:

-defecte TSH receptor (TSHR), Gsα, NIS, schildklieroxidase (DUOX2), TPO, pendrine, thyreoglobuline, iodotyrosine deiodinase.

-genen: TSHR, GNAS1, NIS, DUOX2, DUOXA2, TPO, SLC26A4, Tg en DEHAL1. [7]

Ad C Oorzaak:

-onbekend in > 90% van de gevallen.

-mutaties in genen betrokken bij de hypothalamus/hypofyse aanleg verklaren < 10%.

-genen: POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4 en SOX3. [8,9]

Ad D Oorzaak:
-defecte TRH receptor of TSH β subunit. [10]
-genen: TRHR en TSH β .

Referenties

1. Kempers MJ et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3370-6.
2. Fisher DA et al. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 198-226.
3. De Felice M et al. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004 Oct;25(5):722-46.
4. Klein RZ. Infantile hypothyroidism then and now: the results of neonatal screening. *Curr Probl Pediatr.* 1985 Jan;15(1):1-58.
5. Dentice M et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1428-33.
6. Senee V et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006 Jun;38(6):682-7.
7. Vulsma T et al. Genetic defects causing hypothyroidism In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 714-30.
8. Mehta A et al. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;22(1):191-206.
9. Kelberman D et al. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:138-44. Epub 2007 Dec 10.
10. Yamada M et al. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Dec;4(12):683-94.

Hoofdstuk 2: Screening op congenitale hypothyreoïdie

- 2.1 Inleiding
- 2.2 Organisatie en financiering
- 2.3 Werkwijze
- 2.4 Criteria voor verwijzing naar de kinderarts
- 2.5 Procedure voor verwijzing naar de kinderarts
- 2.6 Beleid bij wisseltransfusie
- 2.7 Verlate screening “buitenlandse” kinderen
- 2.8 Evaluatie van de screening

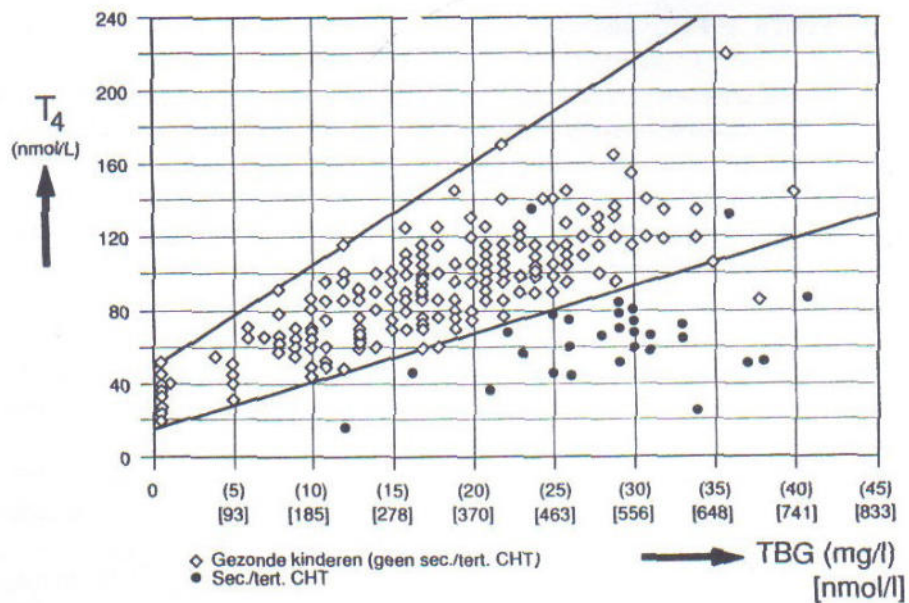
2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de werkwijze en methode van de screening evenals op de verwijscriteria. Nadere informatie over de richtlijnen van de screeningsprocedure kan gevonden worden in het Draaiboek neonatale hielprik screening, verzorgd door het RIVM. De meest recente versie kan gevonden worden op www.rivm.nl/pns/hielprik/draaiboek/.

De Nederlandse screening op CH is uniek in de wereld. In de meeste landen wordt bij de screening alleen het TSH bepaald. Deze aanpak heeft als voordeel dat de patiënten met primaire CH goed opgespoord kunnen worden en dat het aantal kinderen dat achteraf gezien ten onrechte verwezen wordt laag is (hoge specificiteit). Het nadeel is dat kinderen met een secundaire/tertiaire vorm van CH, ook wel aangeduid met de term centrale CH (CH-C), niet gevonden kunnen worden. Immers patiënten met CH-C hebben geen verhoogd TSH, alleen de T4-concentratie is laag. Verder kunnen met de TSH-procedure patiënten met primaire CH die alleen een licht verhoogd TSH of een vertraagde TSH stijging hebben gemist worden. De screening richt zich alleen op de tijdige opsporing van patiënten met hypothyreoïdie en niet op patiënten met hyperthyreoïdie. Oftewel kinderen met afwijkend hoge T4-screeningsuitslagen worden niet verwezen.

In sommige andere landen wordt een T4/TSH-procedure gevolgd. Hierbij wordt eerst bij alle kinderen het T4 bepaald, gevolgd door een TSH-bepaling bij die kinderen waarvan het T4 laag is. In Nederland wordt het TSH bepaald bij alle kinderen met een T4 behorend tot de laagste 20% (< -0,8 SD) van die dag. De T4/TSH-procedure is de wijze waarop in 1981 in Nederland is gestart met de CH-screening [1]. In Nederland wilden we met deze T4/TSH-aanpak naast de patiënten met primaire CH ook vrijwel alle patiënten vinden met CH-C. Dit had tot gevolg dat het aantal fout-positieve uitslagen zeer hoog was. Veel van de kinderen met alleen een laag totaal T4, blijken een TBG-deficiëntie te hebben. Uit hielprikbloed kan echter tot op heden alleen het totale T4 betrouwbaar bepaald worden en niet het vrije T4.

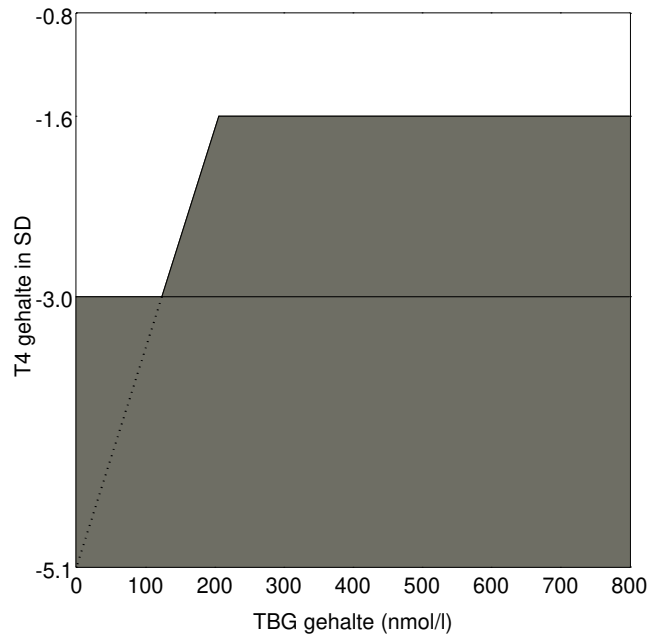
Met behulp van totaal T4 en TBG uit serum (verkregen met een venapunctie) is een goed onderscheid mogelijk tussen kinderen met een TBG-deficiëntie en patiënten met CH-C (figuur 2a). Deze figuur laat zien dat patiënten met secundaire/tertiaire CH (= CH-C aangeduid met de donkere bolletjes in de figuur) in het algemeen relatief lage totale T4-waarden hebben gezien hun TBG. Kinderen die geen CH hebben (aangeduid met de ruiten) kunnen een laag T4 hebben, maar dan is in het algemeen ook het TBG laag.



Figuur 2a Totaal T4 in relatie tot TBG in serum (verkregen met een venapunctie)

Uitgaande van dit gegeven is een onderzoek verricht waarbij nagegaan is of de bepaling van TBG uit hielprikbloed mogelijk is en zo ja, of deze bepaling ertoe leidt dat het discriminerend vermogen van de screening (de validiteit) in belangrijke mate verbeterd zou kunnen worden. Dit bleek het geval te zijn [2, 3]. Vanaf 1995 wordt nu bij alle kinderen, waarbij het T4 bij screening behoort tot de laagste 5% ($\leq -1,6$ SD), ook het TBG bepaald. Nederland is nu het enige land met een T4/TBG/TSH-procedure. Voordeel van deze procedure is de hoge sensitiviteit voor alle vormen van CH, terwijl ook de specificiteit hoog is. Ook de kosten per opgespoorde patiënt zijn gunstig [2].

Een lage T4/TBG-ratio wijst op CH-C. Voor de wijze van berekenen van de T4/TBG-ratio verwijzen we naar het onderschrift bij tabel 2b. De TBG-uitslag speelt alleen een rol bij de kinderen met een T4 in de range -1,6 SD tot -3,0 SD (figuur 2b). Kinderen met zeer lage T4 waarden ($\leq -3,0$ SD) worden meteen verwezen. De uitslag van de TBG-bepaling wordt bij hen niet afgewacht. Bepalen van het TBG in deze groep zou weliswaar leiden tot minder fout-positieve uitslagen, echter het leidt ook tot vertraging voor juist de kinderen met een ernstige vorm van CH-T en CH-C. Dat betekent dat ook nu nog steeds kinderen met een TBG-deficiëntie worden verwezen. Kinderen met een T4 in de range -1,6 tot -3,0 SD krijgen een tweede hielprik indien hun T4 en TBG uitslag in het grijze gebied valt van figuur 2b. Pas als de uitslag van de 2^e hielprik wederom in het grijze gebied valt vindt verwijzing plaats.



Figuur 2b Schematische weergave van de verwijscriteria bij kinderen met een normale TSH-uitslag

2.2 Organisatie en financiering

De coördinatie van het ‘hielprik programma’ is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Hielprik Screening (PNHS) ingesteld die het CvB adviseert.

Het RIVM verzorgt de productie van de nieuwe hielpriksetjes, de kwaliteitsbewaking van het laboratoriumonderzoek, voorts coördineert zij de screeningslaboratoria en fungeert zelf ook als screeningslaboratorium (één van de vijf). Sinds enige tijd zijn de entadministraties onderdeel van het RIVM. Sinds de overgang naar het RIVM heten zij Regionale Coördinatie Programma’s (RCP’s). Voor meer informatie over de RCP’s en hun contactgegevens verwijzen we naar: www.rivm.nl/rcp/. De RCP’s staan centraal in het logistieke proces rondom de screening. Zij zijn verantwoordelijk voor de begeleiding en administratie van de screening, berichtgeving, bewaking, verstrekking van uitslagen aan medische beroepsbeoefenaren en administratie voor eventueel vervolgonderzoek. De RCP’s hebben een goed zicht op de doelpopulatie omdat zij de gegevens van alle pasgeborenen elke werkdag krijgen via de gemeentelijke basisadministratie.

De vijf screeningslaboratoria, gecoördineerd door het RIVM, bedienen elk een regio waarvan de grenzen samenvallen met de provinciegrenzen. Bij een afwijkende uitslag draagt de medisch adviseur van het RCP er zorg voor dat de huisarts wordt bericht om het kind te verwijzen. Vervolgonderzoek en eventueel start van een behandeling vindt plaats in de tweede lijn.

TNO Preventie en Zorg voert jaarlijks een evaluatie uit van het screeningsproces ten behoeve van de PNHS en de Adviescommissie Neonatale Hielprik Screening- Congenitale Hypothyroïdie (ANHS-CH). Doel is de kwaliteit te bewaken en zo nodig verder te verbeteren. Ten behoeve van de registratie heeft TNO een privacyreglement opgesteld. Het reglement is aangemeld bij het College Bescherming Persoonsgegevens en kan bij TNO opgevraagd worden.

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

Tabel 2a Regio-indeling voor de screeningslaboratoria

Regio	Screeningslaboratorium	Provincie
Noord-Oost	Isala Klinieken, lokatie Sophia, Klinisch Chemisch Laboratorium, Afd Bindingsanalyse Zwolle Tel: 038-4562433 Email hoofd: j.rondeel@isala.nl	Groningen Friesland Drenthe Overijssel
Midden	RIVM, Laboratorium voor Infectieziekten en Screening Bilthoven Tel: 030-2742126 Email hoofd: gerard.loeber@rivm.nl of Bert.elvers@rivm.nl	Gelderland Utrecht
Noord-West	AMC, Laboratorium voor Endocrinologie F-2-127 Amsterdam Tel: 020-5669111 of 5665947 Email hoofd: a.boelen@amc.uva.nl	Flevoland Noord-Holland
Zuid-West	IJsselland Ziekenhuis, Algemeen Klinisch Laboratorium Capelle aan de IJssel Tel: 010-2585390 Email hoofd: ekemper@ysl.nl	Zuid-Holland Zeeland
Zuid-Oost	St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg Centraal Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium Tel: 013-5398014 Email hoofd: r.triepels@elisabeth.nl	Noord-Brabant Limburg

2.3 Werkwijze

De screening bestaat uit de volgende deelprocessen:

Stap 1: **Geboorteaangifte**. Bij de geboorteaangifte worden de ouders door middel van een informatieblad geïnformeerd over de neonatale screening.

Stap 2: **Verwerking geboorteaangifte**. De burgerlijke stand stuurt de persoons- en adresgegevens door naar het RCP.

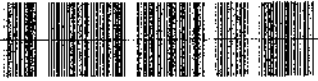
Stap 3: **Het RCP informeert degene die de hielprik moet verrichten** (uitzonderingen zijn de provincies Zuid-Holland en Gelderland, waar de hielprik wordt verricht door degene die de bevalling heeft begeleid).

Stap 4: **Uitvoering eerste hielprik** door de huisarts, verloskundige, verpleegkundige of door een medewerker van kraamcentrum of ziekenhuis. Hierbij worden zes cirkeltjes op het speciale filterpapier geheel met bloed gevuld (zie Figuur 2c).

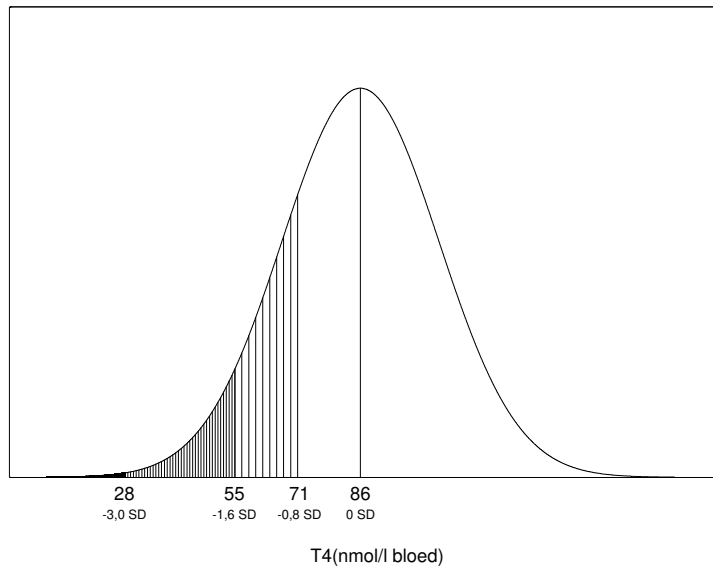
In een antwoordenvolp wordt het setje verstuurd naar het screeningslaboratorium dat behoort bij de desbetreffende provincie (zie Tabel 2a).

De hielprik dient bij voorkeur op dag 4 (om precies te zijn 72-96 uur na de geboorte) te worden afgenomen. Lukt dit niet dan dient ernaar gestreefd te worden om de hielprik af te nemen op dag 5, etc.

Figuur 2c Het filtreerpapierkaartje en invulformulier van de hielprikset.

<p style="text-align: center;">FR</p> <p style="text-align: center;">*0123456789*</p>  <p style="text-align: center;">*0123456789*</p> <p style="text-align: center;">FR</p>	
<p style="text-align: center;">Arts-Inzender TEL. (0)21 3456789 MEDISCH ADVISEUR ENTADMINISTRATIE NEDERLAND</p>	
<p>Achternaam baby:</p> <p>Voorstel(n)en): <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> v</p> <p>Geborteplaats:</p> <p>Woonadres:</p> <p>Postcode: Woonplaats:</p> <p>Concort:</p> <p>Tel.nr. ouder/verzorgers:</p> <p>Gebortedatum: tidsstip: vnr/nm</p> <p>Datum bloedafname: tijdstip: vnr/nm</p> <p>Gebortegewicht: gram</p> <p>Zwangerschapsduur: weken+ dagen</p> <p>Opmerkingen (bijv. 1 min. te onderzoeken; resten geen materiaal):</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p>Huisarts:</p> <p>Woonplaats:</p> <p>Geboren: <input type="checkbox"/> thuis <input type="checkbox"/> ziekenhuis:</p> <p><input type="checkbox"/> elders:</p> <p>Bloedafname door: <input type="checkbox"/> screener <input type="checkbox"/> ziekenhuis</p> <p><input type="checkbox"/> verloskundige <input type="checkbox"/> anders</p> <p>Naam uitvoerder:</p> <p><input type="checkbox"/> Bloedtransfusie kind, indien ja datum:</p> <p><input type="checkbox"/> Ouder wil geen informatie over dragerschap</p> <p>Paraaf ouders(s):</p> <p><input type="checkbox"/> Ouder maakt bezwaar tegen bewaren bloedmonster voor anoniem wetenschappelijk onderzoek</p> <p>Paraaf ouder(s):</p>
<p style="text-align: center;">NIET GEBRUIKEN NA 31-12-2010</p>	
<p><i>Met balpunt alle gegevens invullen; goed doortrukken & v.p.</i></p>	

Figuur 2d De frequentieverdeling van T₄ uitgedrukt in nmol/l bloed en SD



Stap 5: Bepaling T₄ en eventueel TSH en TBG door screeningslaboratorium.

Van alle binnengekomen bloedmonsters wordt eerst met behulp van een immunochemische bepaling de totale T₄-concentratie vastgesteld, uitgedrukt in aantal standaarddeviaties (SD) ten opzichte van het daggemiddelde (zie Figuur 2d). Behoort de T₄-waarde op de desbetreffende bepalingdag tot de 20% laagste waarden ($T_4 \leq -0,8$ SD), dan wordt uit het zelfde filtreerpapierbloed, eveneens met behulp van een immunochemische bepaling, de concentratie van TSH bepaald en bij T₄-waarden $\leq -1,6$ SD ook de T₄/TBG-ratio. Een lage T₄/TBG-ratio wil zeggen, dat een lage T₄-concentratie waarschijnlijk niet verklaard wordt door een lage TBG-concentratie.

Stap 6: Het screeningslaboratorium meldt “dubieuze” en “afwijkende” uitslagen telefonisch aan het RCP (Tabel 2b). Alle uitslagen, ook de negatieve (normale), worden verder elektronisch verstuurd aan het RCP.

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

Stap 8: Tweede hielprik, indien de eerste hielprik “dubieus” was. Veel kinderen zonder CH die bij de eerste hielprik een “dubieuze” uitslag hebben, blijken bij een tweede hielprik “negatieve” (normale) uitslagen te hebben.

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

2.4 Criteria voor verwijzing naar de kinderarts

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

Bij de interpretatie van de uitslagen van de CH-screening moet rekening worden gehouden met de uitslag van drie verschillende bepalingen (T4, TBG en TSH), met het feit of het kind wel of geen prematuur is en met de leeftijd bij screening van het kind.

De uitslagen van de meeste kinderen kunnen beoordeeld worden aan de hand van tabel 2b en 2c. Er zijn twee uitzonderingscategorieën: prematuren en laat gescreende kinderen. Deze dienen beoordeeld te worden aan de hand van tabel 2d en 2e.

Prematuren

Prematuren hebben zo vaak een lage T4-waarde en een lage T4/TBG-ratio, dat voor hen een aparte regeling is ingevoerd. Bij de CH-screening worden prematuren gedefinieerd als alle kinderen waarvan het geboortegewicht 2500 gram of lager EN de zwangerschapsduur 36 weken (plus 0 dagen) of korter is.

De prematurenregeling houdt in dat uitslagen van deze kinderen alleen beoordeeld worden op grond van de uitslag van de TSH-bepaling. Is één van de twee voorwaarden niet bekend dan valt het kind **niet** onder de prematurenregeling.

Laat gescreende kinderen

Sommige kinderen zoals adoptiekinderen of kinderen van immigranten of asielzoekers worden pas laat gescreend. Indien een kind bij de afname van de hielprik **60 dagen of ouder is** (geboortedag geldt als dag 0), is het T4 doorgaans verlaagd ten opzichte van de eerste levensweek. Medio 1996 is besloten ook voor deze kinderen de interpretatie van de uitslagen volgens de prematurenregeling toe te passen.

LET OP: vanaf 1-1-2007 melden de screeningslaboratoria alle uitslagen in eenheden per liter bloed. Voorheen werden de screeningsuitslagen, net als de uitslagen van het diagnostisch onderzoek, uitgedrukt in eenheden per liter serum. Dit betekent dat de huidige screeningsuitslagen met ongeveer een factor 2 vermenigvuldigd dienen te worden om ze te kunnen vergelijken met de diagnostische uitslagen. Een TSH-screeningsuitslag van 20 mE/l bloed komt dus ongeveer overeen met een uitslag van 40 mE/l serum.

Tabel 2b Interpretatie van de CH-uitslag en actie bij de eerste hielprik bij kinderen (voor kinderen die onder de prematurenregeling vallen en laat gescreende kinderen geldt een aparte regeling, zie tabel 2d)

T4 (SD)^a en T4/TBG ratio (SD/μmol bloed)^{b,c}	TSH (mE/l bloed)^d		
	Afwijkend (≥ 22)	Dubieus (8 t/m 21)	Negatief (normaal) (≤ 7)
Afwijkend (T4 $\leq -3,0$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen
Dubieus (-3,0 < T4 $\leq -1,6$ én T4/TBG ratio ≤ 17)	verwijzen	tweede hielprik	tweede hielprik
Negatief (normaal) (-3,0 < T4 < -1,6 én T4/TBG ratio > 17, of T4 > -1,6)	verwijzen	tweede hielprik	geen actie

^a Als uitslag wordt het aantal standaarddeviaties (SD) aangegeven dat de T4-waarde afwijkt van het daggemiddelde. Ligt de T4-waarde onder het gemiddelde dan is het aantal SD een negatieve waarde.

^b Een TBG-bepaling wordt alleen verricht bij kinderen die een T4-concentratie hebben die behoort tot de laagste 5%, m.a.w. met een T4 lager dan of gelijk aan $-1,6$ SD (dus $-1,6$ SD, $-1,7$ SD, $-1,8$ SD enz.) De TBG-concentratie wordt uitgedrukt in nmol/l bloed.

^c Berekening T4/TBG ratio. Tel bij de T4-uitslag in SD 5,1 op en deel dit getal door de TBG-uitslag in μ mol/l. Voorbeeld: T4 is $-2,7$ SD en TBG is 200 nmol/l bloed (= $0,2$ μ mol/l bloed). T4/TBG-ratio is $(-2,7 + 5,1)/0,2=12,0$. Deze uitslag is “dubieus”.

^d Een TSH-bepaling wordt alleen verricht bij kinderen die een T4 lager dan of gelijk aan $-0,8$ SD hebben (dus $-0,8$ SD, $-0,9$ SD, $-1,0$ SD etc).

Tabel 2c Interpretatie van de CH-uitslag en actie bij de tweede hielprik (voor kinderen die onder de prematurenregeling vallen en laat gescreende kinderen geldt een aparte regeling, zie tabel 2e)

T4 (SD) en T4/TBG ratio (SD/μmol)^a	TSH (mE/l bloed)^b		
	Afwijkend (≥ 22)	Dubieus (8 t/m 21)	Negatief (normaal) (≤ 7)
Afwijkend (T4 $\leq -3,0$)	verwijzen	verwijzen	verwijzen
Dubieus (-3,0 < T4 $\leq -1,6$ én T4/TBG ratio ≤ 17)	verwijzen	verwijzen	verwijzen
Negatief (normaal) (-3,0 < T4 < -1,6 én T4/TBG ratio > 17 of T4 > -1,6)	verwijzen	verwijzen	bericht ouders

^a Bij een tweede hielprik worden altijd de TBG-concentratie en dus een ratio bepaald.

^b Bij een tweede hielprik wordt altijd TSH bepaald.

Tabel 2d Interpretatie van de CH-uitslag en actie bij de eerste hielprik bij kinderen die voldoen aan de voorwaarden van de prematurenregeling en kinderen van 60 dagen of ouder

TSH (mE/l bloed)	Uitslag	Actie
≥ 22	Afwijkend	verwijzen
8 t/m 21	Dubieus	Aanvraag tweede hielprik
≤ 7	Negatief (normaal)	geen

Tabel 2e Interpretatie van de CH-uitslag en actie bij de tweede hiehprik bij kinderen die voldoen aan de voorwaarden van de prematurenregeling en kinderen van 60 dagen of ouder

<i>TSH (mE/l bloed)</i>	<i>Uitslag</i>	<i>Actie</i>
≥ 22	Afwijkend	verwijzen
8 t/m 21	Dubieus	verwijzen
≤ 7	Negatief (normaal)	bericht ouders verder geen actie

2.5 Procedure voor verwijzing naar de kinderarts

Bij “afwijkende” of tot tweemaal toe “dubieuze” uitslagen stelt het RCP de huisarts hiervan op de hoogte. De huisarts wordt daarbij verzocht het kind te verwijzen naar een kinderarts. Het RCP informeert naar welke kinderarts de verwijzing zal plaatsvinden en stuurt de betreffende kinderarts de persoonsgegevens en screeningsuitslagen van het kind (T_4 in nmol/l bloed en in SD-score; TBG in nmol/l(bloed) en TSH in mE/l bloed). Om snel op de hoogte gebracht te kunnen worden van nakomende screeningsuitslagen verdient het aanbeveling dat het faxnummer en het e-mail adres van de kinderarts bekend is bij het RCP van zijn/haar regio.

De beoordeling van het kind en het diagnostisch onderzoek dienen zo spoedig mogelijk plaats te vinden, bij voorkeur op de dag dat de afwijkende uitslag bekend wordt. Zeker in het geval dat de uitslagen van T_4 en TSH beide “afwijkend” zijn is **zeer grote spoed** vereist ten aanzien van diagnostiek en behandeling. In deze groep heeft bijna 80% van de kinderen CH en veelal is er sprake van een ernstige vorm, zoals een agenesie. Deze groep dient daarom na verwijzing binnen 24 uur bij de kinderarts te zijn.

De medisch adviseur van het RCP vergewist zich ervan dat de indicatie tot verwijzing daadwerkelijk leidt tot een contact met de kinderarts. Door velerlei oorzaken kunnen onnodige vertragingen ontstaan bij de verwijzing. Om deze te voorkomen wordt de kinderarts verzocht bericht te geven aan de medisch adviseur van het RCP, zodra het kind zich bij hem/haar gemeld heeft.

Is het aangekondigde kind niet binnen uiterlijk 2 dagen verschenen, dan moet de kinderarts het RCP of de huisarts hiervan op de hoogte stellen en moet worden afgesproken, wie hierop actie onderneemt.

De bevindingen van het diagnostisch onderzoek hoeven niet aan het RCP meegedeeld te worden.

2.6 Beleid bij wisseltransfusie

Een wisseltransfusie kan invloed hebben op de schildklierhormoonstatus, in het bijzonder op de plasma- T_4 -concentraties en dus op de uitslag van de CH-screening.

Zowel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen kunnen het gevolg zijn. Vergeleken met een gezonde neonat heeft een volwassen donor over het algemeen een andere plasma-TBG-concentratie en een lagere (F) T_4 -spiegel. Bij het kind kunnen ziekte en/of prematuritas deze waarden ook sterk beïnvloeden, zodat het moeilijk voorspelbaar is, welk effect een wisseltransfusie op de T_4 -screeninguitslag zal hebben. Wanneer de pasgeborene een ernstige

vorm van CH heeft, zal het donorbloed tijdelijk een verbetering van de T₄-concentratie bewerkstelligen.

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

Vanwege de bovengeschetste problemen verdient het aanbeveling bij een wisseltransfusie van het eerste uitgaande bloed van het kind een monster te nemen voor FT₄-, TSH- en TBG-bepalingen in eigen laboratorium. En verder, om voor de hielprik zoveel mogelijk de officiële termijn aan te houden, dus liefst kort na 72 uur na de geboorte, op z'n laatste 168 uur na de geboorte (= 7 x 24 uur). Indien de wisseltransfusie binnen deze termijn valt, kan het eerste exfusiebloed gebruikt worden; zo niet, dan dient 72 uur te worden gewacht na de wisseltransfusie alvorens de hielprik verricht wordt.

2.7 Evaluatie van de screening

De rapportage aan de Programmacommissie Neonatale Hielprik Screening (PNHS) en de Adviescommissie Neonatale Hielprik Screening-CH (ANHS-CH) over de screening en de hierop aansluitende initiële diagnostiek wordt verzorgd door TNO te Leiden. Op grond van de resultaten zijn de verwijscriteria enkele keren bijgesteld.

De uitslagen van het diagnostisch onderzoek worden verzameld met behulp van een groen formulier (zie bijlage 7.6) dat het RCP naar de kinderarts stuurt. De kinderarts stuurt vervolgens dit formulier naar TNO. De rapportage gaat onder andere in op de deelneming, uitslagen en verwijscriteria, het verifiërende diagnostisch onderzoek met de hiermee gemoeide tijdsduur en de opgespoorde en gemiste patiënten. Aan de hand van de rapportage kunnen screening en follow-up worden bewaakt en gecoördineerd.

TNO informeert vijf jaar na het geboortjaar nogmaals naar de diagnose van de kinderen. Dit gebeurt echter alleen bij die kinderen bij wie de diagnose of subclassificatie bij het eerste meetpunt nog niet helemaal zeker was.

Dankzij de evaluatie en de acties die hierop gevolgd zijn worden nu aanzienlijk minder kinderen ten onrechte verwezen (hogere specificiteit) en worden er meer patiënten gevonden (hogere sensitiviteit). Dit heeft uiteraard ook geleid tot een hogere positief voorspellende waarde. Zo had in de beginperiode van de screening slechts 1 op de 30 kinderen die naar de kinderarts werden verwezen CH, terwijl dit tegenwoordig 1 op de 4 is. Ook worden de patiënten nu aanzienlijk eerder behandeld. In de beginjaren van de screening werden kinderen met een ernstige vorm van CH gemiddeld pas behandeld op de leeftijd van 3 weken, tegenwoordig is dat al na 1 week het geval.

Referenties

1. Derksen-Lubsen G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands (thesis). Rotterdam: Erasmus University, 1981.
2. Lanting CI, Tijn van DA, Loeber G, Vulmsa T, Vijlder de J, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005;116:167-73.

3. Tijn van DA, Vijlder de JJM, Verbeeten B jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3350-9.

Hoofdstuk 3A Afwijkende congenitale hypothyreoïdie (CH) screeningsuitslag - INITIËLE diagnostiek

- 3A.1 Doel
- 3A.2 Diagnostische aanpak
 - Box 1 - Actie → Bloedafname
 - Box 2 - Interpretatie
- 3A.3 Noten

3A.1 Doel

Nagaan

- 1) of er werkelijk sprake is van congenitale hypothyreoïdie (CH) [Noot A], en zo ja
- 2) of er sprake is van thyreoïdale CH (= CH-T) of centrale CH (= CH-C) [Noot B]

NB een afwijkende CH screeningsuitslag dient altijd te worden gevolgd door aanvullend onderzoek!

3A.2 Diagnostische aanpak (volg box 1 en 2)

Box 1

ACTIE → **Bloedafname** (heparine- of stolbloed, 2 ml) voor bepaling van plasma FT4 en TSH (CITO).

+

Alvast afname extra:

-“spijt” heparinebloed, 3-4 ml, en

-“spijt” stolbloed, 3-4 ml

voor eventuele vervolg diagnostiek (T4, TBG, Tg, TBII of (F)T3).

Door laboratorium laten afdraaien, en plasma en serum laten opslaan.

Box 2

Interpretatie, 2e t/m 4e levensweek *TSH concentratie* (mE/l) [Noot C]

<i>FT4 concentratie</i> (pmol/l) [C]	≤ 10 mE/l	> 10 mE/l, maar ≤ 15 mE/l	> 15 mE/l
≥ 12 pmol/l	<p>Waarschijnlijk GEEN CH [Noten D, E]</p> <p>AKTIE: Als screenings T4 concentratie $\leq -3,0$ was, dan nabepaling totaal T4 en TBG-concentraties ter bevestiging diagnose TBG deficiëntie</p>	<p>Waarschijnlijk (relatief milde) CH-T [Noot F]</p> <p>AKTIE: Start met T4 behandeling</p> <p>+</p> <p>Ga naar hoofdstuk 3b</p>	
< 12 pmol/l	<p>Waarschijnlijk CH-C, [Noot G] DD: NTI</p> <p>AKTIE: Start nog NIET met T4 behandeling [Noot H]</p> <p>+</p> <p>Ga naar hoofdstuk 3c</p>		<p>Zeker CH-T</p> <p>AKTIE: Start met T4 behandeling</p> <p>+</p> <p>Ga naar hoofdstuk 3B</p>

3A.3 Noten

Ad A

De 3 meest frequente oorzaken van een fout-positieve CH screeningsuitslag zijn:

- thyroxine-bindend globuline (TBG) deficiëntie,
- ernstig ziek-zijn tussen de geboorte en moment van hielprik (non-thyroidal illness), en
- prematuriteit of dysmaturiteit (zwangerschapsduur ≤ 36 weken, maar wel geboortegewicht > 2500 gram of zwangerschapsduur > 36 weken, maar wel geboortegewicht ≤ 2500 gram). [1]

Ad A en B

De eerste prioriteit ligt bij het vaststellen of er (werkkelijk) sprake is van (congenitale) hypothyreoïdie ja of nee, en of er sprake is van CH-T of CH-C.

Als er sprake is van hypothyreoïdie dient zo spoedig mogelijk te worden gestart met thyroxine (T4) behandeling. Het onderscheid maken tussen CH-T en CH-C is belangrijk voor het plannen van de juiste vervolg diagnostiek.

Ad C

Sinds 1990 zijn een aantal studies gepubliceerd waarin op basis van eenmalige meting van de TSH en FT4 concentraties bij kinderen van verschillende leeftijden, leeftijd specifieke referentie intervallen (LRSI) zijn geconstrueerd [2-10]. Geen enkel referentie interval blijkt hetzelfde, en hierdoor blijft onzekerheid bestaan over de "juiste" boven- en ondergrenzen van de referentieintervallen.

Voor de interpretatie van de uitslagen van de initiële diagnostiek zijn alleen de bovengrens van het TSH, en de ondergrens van het FT4 referentie interval van belang. Uit de bovengenoemde referentieinterval studies kunnen de onderstaande (waarschijnlijke) boven- en ondergrenzen worden afgeleid. De TSH bovengrenzen komen

redelijk overeen met de in de "Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism" van de American Association of Pediatrics (2006) gerapporteerde grenzen. [11]

TSH, bovengrens:

-2e t/m 4e levensweek:

± 10 mE/l (immunoassay)

-2e en 3e levensmaand:

± 7 mE/l

FT4, ondergrens:

-2e t/m 4e levensweek:

± 12 pmol/l

-2e en 3e levensmaand:

± 11 pmol/l

Ad D

Als bij de initiële diagnostiek zowel de FT4 en TSH concentratie binnen het LSRI liggen, is er zeer waarschijnlijk geen sprake van CH. De meest frequente oorzaak van een (achteraf) vals-positieve CH screeningsuitslag is thyroxine bindend globuline (TBG) deficiëntie (zie ook ad A). Doordat 99,985% van het circulerend T4 gebonden is aan TBG + albumine + transthyretine, is bij een TBG deficiëntie de totaal T4 concentratie eveneens lager dan normaal. Daar de FT4 concentratie echter volledig normaal is, is er per definitie GEEN sprake van hypothyreoïdie en is T4 behandeling NIET noodzakelijk. Deze (onschuldige) diagnose dient wel te worden bevestigd door het laten (na)bepalen van de plasma TBG en (totaal) T4 concentraties, zeker omdat de gemeten plasma FT4 concentratie zowel (bizar) hoog of laag kan zijn (nogal wat FT4 assays hebben een normale TBG-concentratie om goed te presteren). Het gen dat codeert voor TBG ligt op het X chromosoom waardoor TBG deficiëntie voornamelijk bij mannen voorkomt.

Ad E

Waarschijnlijk zijn er pasgeborenen die een FT4 concentratie net boven de ondergrens van het LSRI hebben, maar die toch CH-C hebben. Hier dient na een afwijkende, voor CH-C verdachte, screeningsuitslag aan te worden gedacht, zeker als er andere verschijnselen zijn die bij multipele hypofysehormoondeficiënties kunnen passen.

Ad F

Recentelijk is aangetoond dat er pasgeborenen met CH zijn die initieel een plasma FT4 concentratie boven de ondergrens van het LSRI hebben ($FT4 \geq 12$ pmol/l) in combinatie met een TSH concentratie die slechts net boven de bovengrens van het referentie interval ligt ($TSH > 10$ mE/l, maar ≤ 15 mE/l).

Ad G

De hoogste, door Van Tijn et al en Mehta et al gerapporteerde TSH concentraties bij pasgeborenen/zuigelingen met CH-C gemeten voor het starten van T4 behandeling zijn respectievelijk 10,0 en 11,2 mE/l. De laagste, door Mehta et al gerapporteerde TSH concentratie bij pasgeborenen met CH-T (en vergelijkbaar lage FT4 concentraties als de zuigelingen/pasgeborenen met CH-C) is ± 19 mE/l. Daarom is hier gekozen voor een TSH cut-off concentratie van 15 mE/l. [12,13]

Ad H

Voordat met T4 behandeling gestart wordt, dient centrale bijnierschorsinsufficiëntie (ACTH deficiëntie) uitgesloten te worden. Als er sprake is van bijnierschorsinsufficiëntie dient eerst met cortisol behandeling gestart te worden en daarna pas met T4 behandeling.

Verder dient "non thyroidal illness" als oorzaak van de lage FT4 concentratie uitgesloten te worden (NTI; een verlaagde plasma T3 concentratie, bij jonge kinderen vaak ook verlaagde FT4 en T4 concentraties, en een verhoogde reverse T3 (rT3) concentratie t.g.v. ernstig ziek zijn). Er is geen overtuigend bewijs voor de zinvolheid van T4 behandeling bij NTI.

Referenties

1. Kempers MJ et al. 2006. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3370-6. Epub 2006 Jun 20.
2. Soldin SJ et al. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem.* 1995 Dec;28(6):603-6. No abstract available.

3. Nelson JC et al. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):899-905.
4. Zurakowski D et al. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem.* 1999 Jul;45(7):1087-91. No abstract available.
5. Elmlinger MW et al. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med.* 2001 Oct;39(10):973-9.
6. Hollowell JG et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
7. Hubner U et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Oct;40(10):1040-7.
8. Garcia Cuartero B et al. [Values of thyrotropin, free triiodothyronine and free thyroxine using chemiluminescence in children and adolescents in the Autonomous Community of Madrid (Spain)]. *An Pediatr (Barc).* 2003 Mar;58(3):222-7.
9. Djemli A et al. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):328-30.
10. Kratzsch J et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1091-8. Epub 2008 Apr 23.
11. American Academy of Pediatrics, Rose SR et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2290-303.
12. van Tijn DA et al. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):410-9. Epub 2007 Nov 13.
13. Mehta A et al. Is the thyrotropin-releasing hormone test necessary in the diagnosis of central hypothyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5696-703.

Hoofdstuk 3B Verdenking congenitale hypothyreoïdie van thyreoïdale origine (CH-T) - VERVOLG diagnostiek

- 3B.1 Doel
- 3B.2 Diagnostische aanpak
 - Box 3 - Actie 1 → Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - Box 4 - Actie 2 → Nabepaling(en)
 - Box 5 - Actie 3 → Beeldvormend en functie onderzoek
 - Box 6 - Actie 4 → Opvangen portie urine
 - Box 7 - Actie 5 → Bloedafname
- 3B.3 Interpretatie
- 3B.4 Noten

3B.1 Doel

Nagaan of er sprake is van permanente of voorbijgaande CH-T.

3B.2 Diagnostische aanpak (volg box 3 t/m 7)

Box 3

ACTIE 1 → Anamnese en lichamelijk onderzoek, gestuurd door de differentiaal diagnose:

Anamnese: <ul style="list-style-type: none">-Overmatige blootstelling aan jodium rond de geboorte of tijdens de eerste levensdagen? [Noot A]-Schildklierziekte (hypothyreoïdie t.g.v. de ziekte van Hashimoto) of thyroxinegebruik door moeder?-Thyreostaticumgebruik door moeder?-Erfelijke vorm van CH-T in familie? [Noot B]-Afwijkend gehoorscreening? [Noot C]	Lichamelijk onderzoek: <ul style="list-style-type: none">-Palpabele schildklier/struma? [Noot D]
---	--

Box 4

ACTIE 2 → Nabepaling(en) in reeds veneus afgenomen plasma en serum, of 2e veneuze bloedafname (heparinebloed, 3-4 ml, en stolbloed, 3-4 ml, voor start T4 behandeling).

Meting van:

-Plasma thyreoglobuline (Tg) concentratie.	Altijd
-Serum TSH receptorantistoffen (TSHR-Ab) concentratie (ook wel “thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins”[TBII] genoemd).	<u>Alleen</u> als anamnese positief is voor schildklierziekte moeder, of thyroxine of thyreostaticum gebruik moeder, of moeder verschijnselen/symptomen heeft van (onbehandelde) hyper- of hypothyreoïdie (ogen, hals of gedrag).

Box 5

ACTIE 3 → **Beeldvormend en functie onderzoek** van de hoofd/hals regio en schildklier.

-Ultrasonografie schildklierregio.	Altijd [Noot E]
-123I scan + perchlooraat discharge test.	Altijd [Noten F, G]

Box 6

Alleen als anamnese positief is voor overmatige blootstelling aan jodium,
dan urine jodium- en kreatinineconcentraties meten.

ACTIE 4 → **Opvangen portie urine** (eenmalige katheterisatie of plaszakje, minimaal 20 ml)

Box 7

Afhankelijk van de resultaten van de bovengenoemde diagnostische testen:
genmutatie analyse.

ACTIE 5. → **Bloedafname** van EDTA bloed (5 ml).

3B.3 Interpretatie

Interpretatie uitslagen vervolg diagnostiek verricht vanwege verdenking op congenitale hypothyreoïdie van thyreoïdale origine (CH-T), voor of kort na start thyroxine behandeling [1]

Etiologie	Plasma FT4 concentratie (Noot H)	Plasma TSH concentratie (noot I)	Plasma thyroglobuline concentratie	Lokalisatie en grootte van de schildklier	123I opname in de schildklier (noot J)	123I "discharge" na toediening van natriumperchlooraat (noot K)	Genen & erfelijkheid (noot L)	Opmerkingen
<i>Thyreoidale dysgenesie</i>								
• agenesie	onmeetbaar tot ↓↓ (noot M)	↑↑	Onmeetbaar laag	sk afwezig	geen	nvt	FOXE1 (AD) PAX8 (AD)	
• niet visualiseerbare schildklierrest	onmeetbaar tot ↓↓ (noot M)	↑↑	↓ tot N	sk niet visualiseerbaar	geen	nvt	Titf1/NKX2-1 (AR) NKX2-5	
• dystopisch gelegen, onderontwikkelde schildklier (ectopie)	↓ tot N	↑ tot ↑↑	↓ tot ↑	(sub-)linguaal	↓ tot N	geen		
• eutopisch gelegen, onderontwikkelde schildklier (hypoplasie)	↓ tot N	↑ tot ↑↑	onbekend	hypoplastisch	↓ tot N	geen		
<i>Thyreoidale dyshormonogenese</i>								
• TSH receptor "deficiëntie"	↓ tot N	↑	↓ tot N	hypoplastisch tot N	↓	geen	TSHR (AR)	
• Gsα "deficiëntie"	↓ tot N	N tot ↑	↓ tot N	N	↓	geen	GNAS1 (AD)	
• totaal jodide transport defect	↓↓ tot ↓	↑↑	↑↑	N tot hyperplastisch	Geen (noot N)	geen	NIS (AR)	123I speeksel/bloed ratio
• totaal jodide organificatie defect	onmeetbaar tot ↓↓ (noot M)	↑↑	↑↑	N tot hyperplastisch	snel en ↑	totaal	TPO (AR) DUOX2 (AR) DUOXA2 (AR)	
• partieel jodide organificatie defect	↓ tot N	↑	↑ tot ↑↑	N tot hyperplastisch	↑	partieel		
• Pendrine "deficiëntie" (noot O)	↓ tot N	N tot ↑	N tot ↑	N tot hyperplastisch	N tot ↑	partieel	SLC26A4 (AR)	
• thyroglobuline synthese defect	↓ tot N	↑	onmeetbaar tot N	N tot hyperplastisch	snel en ↑	geen	Tg (AR)	Urine uitscheiding van jodopeptiden
• jodium "recycling" defect	↓ tot N	↑	↑ tot ↑↑	N tot hyperplastisch	↑	geen	DEHAL1 (AR)	Urine uitscheiding van DIT en MIT

Afkortingen/symbolen: DIT= diiodotyrosine; MIT= monoiodotyrosine; nvt= niet van toepassing; sk= schildklier; ↓↓= zeer laag; ↓= laag; N= normaal; ↑= hoog; ↑↑= zeer hoog.

3B.4 Noten

- Ad A Moeder: sectio of epiduraal waarbij jodium desinfectie. Pasgeborene: röntgenonderzoek met jodiumhoudend contrast.
- Ad B Thyreoidale dys hormonogenese?
- Ad C Thyreoidale dys hormonogenese + sensorineurale doofheid: Pendred syndroom?
- Ad D Thyreoidale dys hormonogenese?
- Ad E Ultrageluid onderzoek van de hals/schildklier regio van pasgeborenen is alleen zinvol als het wordt uitgevoerd door een terzake ervaren radioloog. In overleg met de dienstdoende kinderarts-endocrinoloog van het dichtstbijzijnde kinderendocrinologisch centrum kan dit onderzoek vrijwel altijd snel op de afdeling kinderradiologie van dat centrum worden uitgevoerd.
- Ad F In overleg met de dienstdoende kinderarts-endocrinoloog kan de schildklier scan vrijwel altijd op korte termijn op de afdeling nucleaire geneeskunde van het dichtstbijzijnde kinderendocrinologisch centrum worden uitgevoerd. Testvoorschrift 123I scan + natriumperchloraat discharge test: zie bijlage.
- Ad G Voor een optimale 123I scan is een plasma TSH concentratie ≥ 20 mE/l nodig. Scan alleen (laten) verrichten als het redelijk zeker is dat op het moment van de scan de plasma TSH concentratie ≥ 20 mE/l is.
- Ad H Ondergrens van het leeftijd specifieke referentie interval (LSRI) voor FT4:
-2e t/m 4e levensweek - 12 pmol/l, en
-2e en 3e levensmaand - 11 pmol/l.
- Ad I Bovengrens van het LSRI voor TSH:
-2e t/m 4e levensweek - 10 mE/l, en
-2e en 3e levensmaand - 7 mE/l.
- Ad J 123I (als natriumzout) wordt intraveneus toegediend. De 123I opname in de schildklier wordt bepaald door de hoeveelheid schildklier weefsel en de mate van TSH stimulatie (zie bijlage).
- Ad K Natriumperchloraat wordt eveneens intraveneus toegediend, 2 uur na de toediening van 123I (zie bijlage).
Interpretatie "discharge":
< 10 % = normaal,
10-20% = dubieus,
> 20% = abnormaal.
- Ad L Als er sprake is van een autosomaal recessieve aandoening kan dragerschap gepaard gaan met lichte afwijkingen in sommige diagnostische testen.
- Ad M Bij pasgeborenen die (helemaal) geen thyroxine kunnen aanmaken, ligt de navelstreng (totaal) plasma thyroxine concentratie tussen de 35 en 70 nmol/l. Dit via de placenta van moeder verkregen thyroxine verdwijnt met een halfwaarde tijd van 3 tot 5 dagen.
- Ad N De meest onderscheidende diagnostische test voor de diagnose totaal jodide transport defect is het meten van de 123I activiteit in speeksel en bloed (van allebei bijvoorbeeld 0.5 ml), tegelijkertijd afgenomen ongeveer 2 uur na toediening van 123I in het kader van de 123I scan + natriumperchloraat discharge test, en het vervolgens bepalen van de 123I speeksel/bloed ratio (123I heeft een korte halfwaardetijd, dus niet te lang mee wachten).
Interpretatie 123I speeksel/bloed ratio (neonatale periode):
> 10 = normaal
3-10 = dubieus
< 3 = abnormaal
De speeksel/bloed ratio is 1.17 x hoger dan de speeksel/serum ratio (95% confidentie interval 1.15 - 1.19).

Ad O Het meest kenmerkende verschijnsel/symptoom van het syndroom van Pendred is sensorineuraal gehoorverlies. De hypothyreoïdie is meestal mild, en wordt derhalve vaak niet gedetecteerd door de neonatale screening.

Referenties

1. Vulsma T et al. Genetic defects causing hypothyroidism In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 714-30.

Bijlage: **Testvoorschrift 123I scan + natriumperchloraat discharge test**

Doel

Vaststellen van de

- aan- of afwezigheid van de schildklier en, als de schildklier aanwezig blijkt te zijn,
- de precieze lokalisatie van de schildklier.

Als er sprake blijkt te zijn van een op de normale plaats in de hals gelegen schildklier, dan -evaluatie van de functie van de schildklier (het vermogen om jodium "vast te houden").

Vorbereiding

- 123I Scan + natriumperchloraat discharge test alleen (laten) verrichten als het redelijk zeker is dat op het moment van de scan de plasma TSH concentratie ≥ 20 mE/l is.
- Overleg met kinderarts-endocrinoloog of nucleair geneeskundige over datum en tijd van de 123I scan + natrium perchloraat discharge test.
- Breng een perifere, intraveneuze katheter in, neem bloed af voor bepaling van de plasma TSH concentratie, en voorzie de katheter van een driewegkraan en een heparineslotje (2 E per ml).

Doseringen 123I en natriumperchloraat [1]

- 123I (als natriumzout):
 - kinderen ≤ 1 jaar: 27 microCi (= 1 MBq),
 - kinderen > 1 jaar: 54 microCi (= 2 MBq).
- natriumperchloraat (NaClO₄):
 - 10 mg per kg lichaamsgewicht, max. 400 mg.

Uitvoering

T (minuten) =	
0	Tracer inspuiten, systeem doorspoelen.
30	Metten van de activiteit boven hoofd/halsgebied; voor-achterwaarts, licht overstreckte hals, met de (pin-hole) collimator zo geplaatst dat zowel de kin als het jugulum in beeld komen; meettijd: 3 minuten.
60	Metten als t=30
90	Metten als t=30. Bovendien wordt een voor-achterwaartse en een laterale foto gemaakt met daarop aangegeven een aantal anatomische markeringen (oorlel, kin en jugulum). Als op deze foto's te zien is dat de schildklier NIET op de normale plaats ligt, kan het onderzoek worden beëindigd. Er is dan sprake van een aanlegstoornis waarbij evaluatie van de functie van de schildklier (het vermogen om jodium vast te houden) niet zinvol is.
120	Metten als t=30. NB Op dit moment eventueel bloed- en speekselafname voor het bepalen van de 123I speeksel/bloed ratio.
125	Natriumperchloraat i.v. toedienen (bolus), systeem doorspoelen. Het

	infuusysteem kan worden verwijderd.
150	Metten als t=30.
180	Metten als t=30.

Interpretatie

- Na afloop wordt bij alle opnames de zogenaamde "region of interest" (ROI) en een "background region" aangegeven. De straling uit de ROI wordt gecorrigeerd voor de background straling, uitgedrukt in percentage van de toegediende dosis en gecorrigeerd voor het fysisch verval van de tracer. De percentages worden tegen de tijd uitgezet in een grafiek.
- Bij een normale schildklierwerking zal de ¹²³I opname door de schildklier na 2 uur ongeveer 5 tot 10% van de toegediende dosis bedragen. Dit is echter sterk afhankelijk van de jodiuminname. In gebieden met een te lage jodiuminname is de opname hoger.
- De discharge (het uitwaseffect) door perchloraat wordt als positief (=abnormaal) gekwalificeerd als de netto activiteitsdaling in de ROI meer dan 20 % bedraagt van de activiteit vlak voor de NaClO₄ toediening (die op 100% gesteld wordt). Een discharge van 10 tot 20% is dubieus, en dient te worden geïnterpreteerd samen met de uitslagen van de andere diagnostische testen.

Hoofdstuk 3C Verdenking congenitale hypothyreoïdie van centrale origine (CH-C) I - Vervolg diagnostiek

- 3C.1 Doel
- 3C.2 Diagnostische aanpak
 - Box 3 - Actie 1 → Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - Box 4 - Actie 2 → Nabepaling(en)
 - Box 5 - Actie 3 → Bloedafname MOEDER
 - Box 6 - Actie 4 → Overleg met kinderarts-endocrinoloog

3C.1 Doel

Nagaan

1) of er werkelijk sprake is van CH-C (differentiaal diagnose: “non-thyroidal illness” (NTI).

Zo ja,

2) of er sprake zou kunnen zijn van (voorbijgaande) geïsoleerde CH-C geassocieerd met (maternale) hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap,

3) of dat er sprake is van CH-C als onderdeel van multipele hypofyse hormoon deficiëntie of van permanente geïsoleerde CH-C.

3C.2 Diagnostische aanpak (volg box 3 t/m 6)

Box 3

ACTIE 1 → Anamnese en lichamelijk onderzoek, gestuurd door de differentiaal diagnose:

Anamnese:

-Ernstig ziek-zijn tussen de geboorte en moment van hielprik?

-Moeder met inadequaate behandelde, of nog niet gediagnostiseerde hyperthyreoïdie o.b.v. M Graves?

-Stuitligging bij de geboorte?

-Hypoglycemie 1e levensdagen?

-Verlengde icterus?

-Familie anamnese pos. voor erfelijke vorm van CH-C?

Lichamelijk onderzoek:

-jongen: micropenis, niet ingedaalde testes?

-“midline” defecten?

Box 4

Alleen als anamnese positief is voor ernstig ziek-zijn, dan

plasma T3 (of FT3), T4 en TBG concentraties meten (CITO) en eventueel ook reverse T3 (rT3), ter bevestiging/uitsluiting van de diagnose “non-thyroidal illness” (NTI).

ACTIE 2 → Nabepaling(en) in reeds afgenomen plasma of 2e veneuze bloedafname van heparinebloed, 3-4 ml.

NB1 Als diagnose NTI waarschijnlijk is, dan:

-1 x per 3-4 dagen plasma FT4 en TSH concentraties meten tot (met het opknappen) de FT4 concentratie weer binnen het leeftijdspecifieke referentie interval is gekomen; dan STOP FT4 en TSH metingen.

-Als de plasma FT4 concentratie niet normaliseert (d.w.z. onder het leeftijdspecifieke referentie interval blijft), dan toch de diagnose CH-C overwegen.

NB2 Overleg met kinderarts-endocrinoloog.

Box 5

Alleen als anamnese positief of verdacht is voor moeder met inadequaat behandelde, of nog niet gediagnostiseerde hyperthyreoïdie, dan

plasma TSH (CITO) en FT4 en T3 (of FT3) + serum TSH receptorantistoffen (TSHR-Ab) concentratie (ook wel “thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins”[TBII] genoemd) meten, ter bevestiging/uitsluiting van de diagnose hyperthyreoïdie bij MOEDER.

ACTIE 3 → Bloedafname MOEDER: heparinebloed, 3-4 ml, en stolbloed,3-4 ml.

NB Als de diagnose “CH-C gerelateerd aan hyperthyreoïdie moeder” waarschijnlijk is, dan overleg met kinderarts-endocrinoloog (en internist) over behandeling kind (en moeder).

Box 6

Als er géén sprake is van ernstig “ziek zijn” en moeder géén hyperthyreoïdie heeft, of

Eén of meer van de laatste 4 anamnese vragen positief beantwoord wordt/worden, of 1 of beide verschijnselen/symptomen bij het lichamelijk onderzoek aanwezig zijn, dan

aanvullende diagnostiek ter bevestiging/uitsluiting van de diagnose CH-C als onderdeel van multipele hypofyse hormoon deficiëntie of permanente, geïsoleerde CH-C.

ACTIE 4 → Overleg met kinderarts-endocrinoloog, zie ook hoofdstuk 3D

Hoofdstuk 3D Vervolgdiagnostiek Centrale HT (CH-C) II - verdenking op permanente CH-C, als onderdeel van multipele hypofyse hormoon deficiëntie of geïsoleerd

- 3D.1 Doel
- 3D.2 Actie/praktisch
- 3D.3 Toelichting

3D.1 Doel

Nagaan of er sprake is van

1) centrale hypothyreoïdie (CH-C) als onderdeel van multipele hypofyse hormoon deficiëntie (MPHD), dat wil zeggen CH-C + 1 of meerdere van de onderstaande diagnoses:

- centrale bijnierschorsinsufficiëntie,
- groeihormoon deficiëntie of hypogonadotroop hypogonadisme, en
- (partiële) diabetes insipidus.

Of dat er sprake is van

2) permanente, geïsoleerde CH-C.

3D.2 Praktisch

Actie 1

→ Opname.

→ Bloedafname voor bepaling van:

- FT4 en TSH (CITO, om nogmaals schildklierhormoonhuishouding in kaart te brengen),
- cortisol (CITO),
- glucose,
- bilirubine totaal en direct, ASAT, ALAT en γ GT
- Na, K, ureum, glucose en osmol
- totaal T4, testosteron (jongen), estradiol (meisje), LH, FSH, prolactine (niet CITO).

→ Monitoren glucose huishouding.

Voeding als thuis, glucose meting voor voedingen ("bedside").

Als bij glucose meting hypoglycemie wordt vastgesteld (glucose concentratie < 2,6 mmol/l), dan:

- veneuze bloedafname voor (laboratorium) meting glucose, cortisol, GH (en eventueel insuline, vrije vetzuren en ketonen), gevolgd door
- voeding geven, en voedingshoeveelheid en/of frequentie verhogen om hypoglycemie te voorkomen, en
- zo nodig glucose infuus starten.

→ 1e 48 uur 2 dd bloedafname voor (plasma) cortisol bepaling.

Interpretatie 1

Als opnieuw plasma FT4 concentratie < het leeftijd specifieke referentie interval (LSRI) + TSH concentratie onder, binnen of net > het LSRI, dan:

Actie 2

→ Overleg kinderarts-endocrinoloog over (verwijzing/overplaatsing van neonaat voor) uitvoeren van:

-TRH test, en
-CRH test (\pm ACTH test) of “low dose” ACTH test (niet als 1 of meerdere van de gemeten, “spontane” plasma cortisol concentraties > 550 nmol/l is/zijn).

Interpretatie 2

Uitslag dynamische testen: door, of in overleg met, kinderarts-endocrinoloog.

Actie 3

Afhankelijk van de resultaten van de dynamische testen:

→ start met thyroxine en/of cortisol behandeling.

PM: bij start thyroxine behandeling geïnformeerd zijn over de integriteit van de hypothalamus/hypofyse/bijnier-as (vanwege risico op door thyroxine behandeling geluxeerde "Addisonse crise"); in geval van centrale bijnierschorsinsufficiëntie tegelijk met cortisol behandeling starten.

Actie 4

Als CH-C of centrale bijnierschorsinsufficiëntie wordt gediagnostiseerd, dan:

→ GnRH test op leeftijd 2-3 mnd (kan worden overgeslagen bij jongen met voldoende hoge plasma testoteron concentratie).

→ GH stimulatie test(en) + meting IGF-1 en IGFBP3 op leeftijd 3-6 mnd (eerder als neiging tot hypoglycemie persisteert).

→ MRI hypothalamus/hypofyse regio leeftijd 3-6 mnd.

PM: GnRH en arginine test kunnen is 1 testsessie worden verricht.

Actie 5

Afhankelijk van de resultaten van de diagnostische testen: eventueel genmutatie analyse.

3D.3 Toelichting

Bij de invoering van de nationale CH-screening in 1981 werd gekozen voor een methode gebaseerd op bepaling van T_4 en TSH in hielprikbloed. Een van de belangrijkste argumenten voor deze screeningsvorm was, dat op deze manier niet alleen patiënten met CH van thyroïdale oorsprong (CH-T) konden worden opgespoord, maar ook die met CH van centrale oorsprong (CH-C). Sinds 1 januari 1995 wordt bij de laagste dagwaarden van T_4 uit hetzelfde monster ook TBG bepaald om de kinderen met een TBG-deficiëntie op te sporen (zie hoofdstuk 2). Hierdoor is niet alleen het aantal foutpositieve uitslagen met ruim de helft afgenomen, ook bleken op basis van de combinatie van een afwijkende T_4 /TBG ratio en een niet-verhoogd TSH, CH-C patiënten zeer effectief te worden opgespoord (sensitiviteit ten aanzien van CH-C 91.6% [1]). Foutnegatieve screeningsresultaten komen dus nog maar zelden voor. Bij de meerderheid van de opgespoorde patiënten is de afwijkende screeningsuitslag de eerste aanwijzing voor CH-C [2].

CH-C omvat alle vormen van CH waarbij de oorzaak een tekort aan TSH is. De spil van de diagnostiek naar CH-C is de TRH-test. Bij deze test wordt de respons van de hypothalamus en hypofyse op infusie van een TRH bolus gemeten. Ten opzichte van de situatie bij gezonde proefpersonen kan ofwel sprake zijn van een beperkte oploop (type 2 respons), ofwel van een verhoogde en langer aanhoudende secretie van TSH (type 3 respons). Op grond van deze twee responstypen werd voorheen vaak onderscheid gemaakt tussen secundaire/hypofysaire en tertiaire/hypothalamische vormen van CH-C. Sinds het bekend worden van een reeks van bij de ontwikkeling van de hypofyse voorkwab betrokken transcriptiefactoren en van het MRI beeld van de hypofyse/hypothalamus regio bij verschillende entiteiten van CH-C [2], is duidelijk geworden dat het onderscheid tussen hypofysaire en hypothalamische vormen niet op klinische gronden gemaakt kan worden. Het is desondanks van groot belang het TSH responstype te classificeren, omdat een type 3 respons bijna altijd gepaard gaat met multiple

hypofyse hormoon deficiënties (MPHD). Bij een type 2 respons is de kans op MPHD veel kleiner. Ook het MRI beeld kan in dit opzicht van prognostische waarde zijn: bij de aanlegstoornis posterior pituitary ectopia (PPE), waarbij de hypofyse voorkwab hypoplastisch is, de hypofysesteel te dun of onzichtbaar en de hypofyse achterkwab “ectopisch” gelegen is (bij de eminentia mediana in de bodem van de 3e ventrikel), bestaat of ontwikkelt zich altijd MPHD.

Klinisch beeld

CH-C is een betrekkelijk zeldzame ziekte (prevalentie in Nederland 1:16.4001), waarbij tijdige herkenning van groot belang is. Niet ontdekt is de mortaliteit van dit ziektebeeld hoog ($\pm 15\%$), vaak als gevolg van onvoldoende diagnostiek (van met name de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as). De ernst wordt meestal niet bepaald door de TSH-deficiëntie, maar door de bijkomende hypofysehormoon deficiënties. Bij ongeveer de helft van de CH-C patiënten is ook sprake van ACTH-deficiëntie, eveneens bij ongeveer de helft is sprake van gonadotropine (LH/FSH)-deficiëntie; bij driekwart is sprake van groeihormoon (GH)-deficiëntie [2]. Onbehandeld kan ACTH-deficiëntie al bij geringe stress, zoals een virale luchtweginfectie, leiden tot ernstige hypoglycaemie/neuroglycopenie, convulsies, coma en uiteindelijk de dood. Zeker als sprake is van een bijkomende GH-deficiëntie zijn de hypoglycaemieën moeilijk te bestrijden zonder suppletie van de deficiënte hormonen. Minder heftig verlopende hypoglycaemieën/neuroglycopenieën kunnen irreversibele schade veroorzaken aan het centraal zenuwstelsel (CZS).

De hypothyreoïdie is bij veel kinderen met CH-C mild, waardoor de van CH-T bekende lichamelijke symptomen (zie Hoofdstuk 1) niet of in geringe mate aanwezig zijn. Het is daarom van groot belang om bij de anamnese gespitst te zijn op symptomen van CH-C. Een aantal neonatale complicaties is zeer karakteristiek: pathologische icterus neonatorum c.q. neonatale hepatitis, hypoglycaemie en (langdurig) braken [2]. Een hypoplastisch genitaal kan wijzen op gonadotropine-deficiëntie en dus MPHD. Bij een klein deel van de CH-C patiënten komt hypoplasie van midline structuren voor: hypertelorisme, cheilognatopalatoschisis, bifide uvula en in nog zeldzamer gevallen anusatresie. Deze laatste afwijkingen komen vooral voor als CH-C een onderdeel is van een syndroom, zoals septo-optische dysplasie (SOD, De Morsier syndroom), Pallister-Hall syndroom, holoprosencephalie of een ander, nog zeldzamer, syndroom.

Bij een groot deel van de CH-C patiënten blijkt bij MRI onderzoek dat sprake is van een aanlegstoornis van de hypofyse. Bij ongeveer de helft van de patiënten gaat het om PPE (zie boven), daarnaast kan de hypofyse (voorkwab) hypoplastisch of hyperplastisch zijn, al dan niet in combinatie met PPE [2, 3, 4]. Bij veel CH-C patiënten worden ook andere afwijkingen in cerebro waargenomen, zowel cerebrale aanlegstoornissen (corpus callosum agenesie, heterotopie van grijze stof) als al dan niet reversibele afwijkingen van minder duidelijke etiologie (hygroom, hydrocephalus externus). Het is om verschillende redenen belangrijk om het anatomisch substraat van de aandoening te kennen:

1. In geval van PPE is altijd sprake van permanente deficiëntie van meerdere hypofysehormonen (MPHD). Als deze bij geboorte niet manifest zijn zullen ze zich later ontwikkelen.
2. Hypopituitarisme kan door verhoogde hersendruk veroorzaakt worden en bij afname van de druk reversibel blijken te zijn.
3. De CZS afwijkingen buiten de hypofyse/hypothalamus-regio kunnen belangrijke determinanten zijn van de prognose van de psychomotorische ontwikkeling.

Endocrinologisch functieonderzoek

Het is van het grootste belang dat bij ieder kind waarvoor de diagnose CH-C in aanmerking komt, onderzoek naar verschillende hypofysehormoon deficiënties verricht wordt. Dit kan zijn op basis van de combinatie van een afwijkende (hielprik) T4/TBG ratio en/of veneuze FT4 <12 pmol/l, in combinatie met een niet-verhoogd TSH (≤ 15 mE/l) en/of op basis van evidente klinische symptomen.

Het is daarbij belangrijk om na te gaan of een lage FT4 concentratie niet veroorzaakt kan zijn door de in uw laboratorium gebruikte bepalingmethode. Hiervoor, en voor de uitvoering van onderstaande onderzoeken, is het aan te bevelen om contact op te nemen met de regionale kinderendocrinoloog.

Naast de al genoemde TRH-test, waarmee de diagnose CH-C geverifieerd wordt, moet een dynamische test ter evaluatie van de integriteit van de hypothalamus/hypofyse/bijnier-as uitgevoerd worden ter uitsluiting van een levensbedreigende ACTH-deficiëntie (ook een partiële deficiëntie kan dodelijk zijn!) en bloed afgenomen worden voor een aantal geïsoleerde hormoonbepalingen. Een deel van de onderzoeken vindt pas plaats op de leeftijd van drie maanden, als de patiënt euthyreoid is (en zo nodig cortisol suppletie krijgt). Het sluitstuk van de diagnostiek is MRI onderzoek van de hersenen (met speciale aandacht voor de hypofyse/hypothalamus-regio) en, op indicatie, DNA onderzoek.

DNA diagnostiek

Er zijn inmiddels 3 genen bekend waarvan mutaties leiden tot geïsoleerde TSH-deficiëntie: de genen voor de TSH β -subunit, voor TRH en voor de TRH receptor (zie tabel). Er zijn inmiddels 9 genen bekend waarvan mutaties leiden tot MPHD. De 6 belangrijkste hiervan zijn opgenomen in de tabel, die ook laat zien welke fenotypische kenmerken tot de diagnose kunnen leiden. In het algemeen geldt: bij een normale of kleine/hypoplastische hypofyse voorkwab, een vergrote *empty sella*, hypofyse hyperplasie en/of een intra- of suprasellaire massa in combinatie met MPHD is screening op mutaties in de POU1F1, PROP1-, HESX1- en eventueel LHX3-genen aangewezen; PPE sluit een mutatie in de POU1F1, PROP1- en LHX3-genen uit, het is tot nu toe alleen aangetroffen bij enkele families met een HESX1 of SOX3 mutatie. Bij een Chiari I malformatie en een korte nek (verminderd wervelaantal) met beperkte rotatie moet aan LHX3 gedacht worden.

Gen	Locus	Erf-modus	Hypofysehormoon deficiëntie(s)	Anatomische afwijkingen in cerebro	Overige symptomen
Geïsoleerde TSH deficiëntie					
TSH β	1p13	R	TSH	Normaal-ogende of hyperplastische hypofyse	
TRH	3q13.3-q21	R	TSH		
TRH-R	8q23	R	TSH	Normaal-ogende hypofyse	
Multipole hypofyse hormoon deficiënties (MPHD)					
POU1F1 (PIT1)	3p11	R/D	TSH*, PRL, GH	Kleine- of normaal-ogende hypofyse voorkwab	
PROP1	5q	R	TSH*, PRL, GH, LH*, FSH*, ACTH*	Kleine-, vergrote of normaal-ogende hypofyse voorkwab (kan groeien en slinken†)	

HESX1	3p21.2-p21.1	R/D	TSH, PRL, GH, LH, FSH, ACTH <i>or</i> IGHD	Hypoplastische hypofyse voorkwab, afwezig infundibulum, PPE, SOD, CCA	
LHX3	9q34.3	R	TSH, PRL, GH, LH, FSH	Kleine-, vergrote of normaal-ogende hypofyse voorkwab; Chiari I malformatie	Korte nek, beperkte rotatie, korte cervicale wervelkolom
LHX4	1q25	D	TSH, GH, ACTH	Kleine hypofyse voorkwab, afwezig infundibulum, PPE; matig gevormde sella turcica; cerebellaire afwijkingen	
SOX3	Xq26.3	X	TSH, PRL, GH, LH, FSH, ACTH <i>or</i> IGHD	Hypoplastische hypofyse voorkwab, hypoplastisch infundibulum, PPE	Mentale retardatie

Tabel 1 Humane genen voor transcriptiefactoren die van belang zijn voor ontwikkeling en functie van hypothalamus en hypofyse.

Legenda: Erfmodus: R=recessief, D=dominant, R/D=meestal recessief, soms dominant, X=X-gebonden overerving. Hypofysehormoon deficiëntie(s): *De TSH deficiëntie als gevolg van POU1F1 and PROP1 mutaties en de LH, FSH en ACTH deficiënties als gevolg van PROP1 mutaties kunnen zich op latere leeftijd ontwikkelen; IGHD=geïsoleerde GH deficiëntie. Anatomische afwijkingen in cerebro: PPE=*posterior pituitary ectopia*, SOD=septo-optische dysplasie, CCA=corpus callosum agenesie.

Als u mutatieanalyse wilt verrichten, kunt u op www.dnadiagnostiek.nl vinden naar welk laboratorium het materiaal verstuurd moet worden.

Referenties

- 1. Lanting CI, Van Tijn DA, Loeber JG, Vulsmas T, De Vijlder JJM, Verkerk PH** 2005 Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 116:168-173
- 2. Van Tijn DA, De Vijlder JJM, Verkerk PH, Verbeeten Jr B, Vulsmas T** 2005 Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3350-3359
- 3. Dattani MT** 2005 Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? (Review). *Clin Endocrinol* 63:121-130
- 4. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E** 2004 Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 27:496-509
- 5. Van Tijn DA, De Vijlder JJM, Vulsmas T** 2008 Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 93:410-419

Hoofdstuk 3E Congenitale hypothyreoïdie (CH): Herevaluatie op leeftijd 3 jaar

- 3E.1 Inleiding
- 3E.2 Doel
- 3E.3 Vraagstelling: nog (steeds) hypothyreoïdie?
- 3E.4 Vraagstelling: oorzaak hypothyreoïdie?

3E.1 Inleiding

Na een afwijkende neonatale CH screeningsuitslag dient na bevestiging van de diagnose CH binnen 24 uur na verwijzing thyroxine (T4) behandeling te zijn gestart.

Als er sprake is van een permanente vorm van CH dient de T4 behandeling levenslang te worden gecontinueerd.

Als er sprake is van een voorbijgaande vorm van CH (zie CH - achtergrondinfo & screening) kan de T4 behandeling meestal na een aantal weken of maanden worden gestaakt.

Soms is het niet mogelijk om in de neonatale periode de precieze etiologie van de CH vast te stellen, en blijft het onduidelijk of er sprake is van permanente of voorbijgaande CH. In dat geval wordt geadviseerd de T4 behandeling in ieder geval tot de leeftijd van 3 jaar te continueren en dan opnieuw diagnostisch onderzoek te verrichten.

3E.2 Doel

Nagaan

- 1) of er op de leeftijd van 3 jaar nog steeds sprake is van (congenitale) hypothyreoïdie, en zo ja
- 2) wat de precieze oorzaak is van deze permanente hypothyreoïdie.

De inhoud van het diagnostisch onderzoek hangt af van de vraagstelling.

3E.3 Vraagstelling: nog steeds hypothyreoïdie?

Als de vraagstelling alleen is of er op de leeftijd van 3 jaar (of ouder) nog steeds sprake is van (thyreoïdale of centrale) hypothyreoïdie, dan bestaat het diagnostisch onderzoek uit het (herhaald) meten van de plasma TSH en FT4 concentraties na het staken van de T4 behandeling (bijvoorbeeld na 2, 4, en 6 weken).

Als zowel de FT4 als de TSH concentratie bij herhaling binnen het leeftijdspecifieke referentie interval (LSRI) liggen, is er geen sprake (meer) van hypothyreoïdie. De T4 behandeling hoeft dan niet te worden herstart.

Als de FT4 concentratie bij herhaling onder de ondergrens van het LSRI ligt, is er (nog steeds) sprake van hypothyreoïdie. Afhankelijk van de TSH concentratie kan de hypothyreoïdie vervolgens worden geclassificeerd als thyreoïdaal (TSH ruim boven de bovengrens van het LSRI) of als centraal (TSH onder, binnen of net boven de bovengrens van het LSRI).

Als de FT4 concentratie bij herhaling binnen het LSRI ligt, maar de TSH concentratie bij herhaling boven de bovengrens van het LSRI ligt, is er sprake van (relatief) milde hypothyreoïdie (ook wel subklinische hypothyreoïdie genoemd).

In beide gevallen is de CH permanent en dient de T4 behandeling te worden herstart.

NB als er tijdens de T4 behandeling in het tweede en derde levensjaar bij herhaling sprake was van TSH concentraties ruim boven de bovengrens van het LSRI kan dit onderzoek natuurlijk achterwege blijven.

3E.4 Vraagstelling: oorzaak hypothyreoïdie (in het geval deze permanent blijkt te zijn)?

Als de vraagstelling niet alleen is of er op de leeftijd van 3 jaar (of ouder) nog altijd sprake is van thyreoïdale of centrale hypothyreoïdie, maar ook de wens bestaat om, bij permanente CH, de precieze etiologie te achterhalen, kan het onderzoek in geval van permanente thyreoïdale hypothyreoïdie worden uitgebreid met:

- plasma thyreoglobuline (Tg) meting
- urine (portie) monoiodotyrosine (MIT) en diiodotyrosine (DIT) meting.
- ultrasonografie schildklierregio.
- 123I scan + perchlooraat discharge test (voor een optimale scan is een TSH concentratie ≥ 20 mE/l nodig).
- genmutatie analyse (afhankelijk van de resultaten van de bovengenoemde onderzoeken).

In geval van permanente centrale hypothyreoïdie kan het onderzoek worden uitgebreid met:

- herevaluatie van de andere hypofyse functies.
- MRI onderzoek van de hypothalamus/hypofyse regio.
- genmutatie analyse (afhankelijk van de resultaten van de bovengenoemde onderzoeken).

NB geadviseerd wordt dit onderzoek in samenspraak met een kinderarts-endocrinoloog te verrichten, dan wel het kind voor het verrichten van deze diagnostiek naar een kinderendocrinologisch centrum te verwijzen.

Hoofdstuk 4 Congenitale hypothyreoïdie (CH): therapie en prognose

- 4.1 Therapie
- 4.2 CH-T
 - Box 1 - Start- en eventuele extra (oplaad-)dosis bij CH-T
 - Box 2 - Dosisaanpassing bij CH-T
- 4.3 CH-C
 - Box 3 - Startdosis bij CH-C
 - Box 4 - Dosisaanpassing bij CH-C
- 4.4 Therapieduur
 - Box 5 - Therapieduur bij CH-T en CH-C
- 4.5 Prognose
- 4.6 Tabel startdosis
- 4.7 Tabel tijdschema laboratorium onderzoek
- 4.8 Tabel referentie-intervallen
- 4.9 Noten
- 4.10 Referenties

4.1 Therapie

T4 behandeling - behandeldoelen

1. Algemeen

-een zo optimaal mogelijk welbevinden en metabolisme, en een zo normaal mogelijke cognitieve en motorische ontwikkeling en lengtegroei.

2. Laboratorium technisch

-de plasma FT4 concentratie binnen enkele dagen, maar uiterlijk binnen 2 weken na start van de T4 behandeling binnen het leeftijdspecifieke referentie-interval (LSRI), en de TSH concentratie uiterlijk binnen 4 weken binnen het LSRI. [Noot A]

-handhaven van de plasma TSH concentratie binnen het LSRI, in combinatie met de FT4 concentratie in de bovenste helft van het LSRI.

4.2 Congenitale hypothyreoïdie van thyreoïdale orgine (CH-T)

Box 1 *Start- en eventuele extra oplaaddosis bij CH-T*

Dosis dag 1:

-10 microgram per kg p.o.

-naar boven afgerond op dosiseenheid van ¼ tablet van 25 microgram (= 6.25 microgram; zie tabel "T4 startdosis"). [Noten B,C,D]

Als er sprake is van ernstige CH (d.w.z. een plasma FT4 concentratie < 8 pmol/l), dan:

-1 extra oplaaddosis van 10 microgram per kg p.o., circa 12 uur na de 1e dosis. [Noot E]

Dosis dag 2 e.v.:

-10 microgram per kg, in 1 dd p.o.

Box 2 - Dosisaanpassing bij CH-T

Op geleide van de plasma TSH en FT4 concentraties:

-zie tabel "tijdschema laboratoriumonderzoek". [Noot F]

Streef naar:

-TSH concentratie binnen het leeftijdspecifieke referentie-interval (LSRI). [Noot G]

-bij kinderen met (matig-)ernstige CH-T is daar vaak een FT4 concentratie in de bovenste helft en soms zelfs net boven de bovengrens van het LSRI voor nodig; bij kinderen met milde tot matig-ernstige CH-T kan vaak worden volstaan met een FT4 concentratie rond de mediaan van het LSRI.

-zie tabel "TSH en FT4 LSRI".

Een TSH concentratie ruim boven het LSRI dient te worden beschouwd als onderbehandeling, een TSH concentratie onder het LSRI als overbehandeling. [Noot D]

Vermijd daarom:

-zowel TSH concentraties ruim boven het LSRI, als TSH concentraties onder het LSRI.

Dosisaanpassing:

-tot de leeftijd van 3 jaar in principe in stappen van 6.25 microgram (= ¼ tablet van 25 mg).

-na de leeftijd van 3 jaar in stappen van 6.25 tot 12.5 microgram.

4.3 Congenitale hypothyreoïdie van centrale origine (CH-C)

Box 3 - Startdosis bij CH-C

Dosis dag 1:

-8 microgram per kg p.o.

-naar boven afgerond op dosiseenheid van ¼ tablet van 25 microgram (= 6.25 microgram).

Dosis dag 2 e.v.:

-8 microgram per kg, in 1 dd p.o.

Box 4 - Dosisaanpassing bij CH-C

Op geleide van de plasma FT4 concentratie:

-zie tabel "tijdschema laboratorium onderzoek".

Streef naar:

-FT4 concentratie in de bovenste helft van het LSRI.

-zie tabel "TSH en FT4 LSRI".

Dosisaanpassing:

-tot de leeftijd van 3 jaar in principe in stappen van 6.25 microgram (= ¼ tablet van 25 mg).

-na de leeftijd van 3 jaar in stappen van 6.25 tot 12.5 microgram.

4.4 Therapieduur

Box 5 - Therapieduur bij CH-T en CH-C

Permanente CH:

-levenslang

Voorbijgaande CH:

-tot de onderliggende oorzaak van de voorbijgaande CH niet meer actief, dan wel verholpen is.

4.5 Prognose

Sinds de invoering van de neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie (Nederland: 1981), en daarmee vroege opsporing en thyroxine (T4) behandeling, is de ontwikkelingsprognose van aangedane pasgeborenen enorm verbeterd. Met de huidige behandelstrategie (start T4 behandeling binnen de eerste 2 levensweken, en een T4 startdosis van 10 microgram per kg per dag) bereiken de meeste kinderen met congenitale hypothyreoïdie een totaal IQ dat binnen het normale gebied ligt. [1-3]

4.6 Tabel T4 startdosis

Gewicht, gram	T4 dosis in hoeveelheid tablet(ten) van 25 microgram per dag	T4 dosis in microgram per dag	T4 dosis in microgram per kg per dag
1000-1250	0.5	12.5	10 tot 12.5
1251-1512	alternerend 0.5 en 0.75 per dag	15.125 (gemiddeld)	10 tot 12.09
1513-1875	0.75	18.75	10 tot 12.39
1876-2187	Alternerend 0.75 en 1 per dag	21.875 (gemiddeld)	10 tot 11.66
2188-2500	1	25	10 tot 11.43
2501-3125	1.25	31.25	10 tot 12.5
3126-3750	1.5	37.5	10 tot 12
3751-4375	1.75	43.75	10 tot 11.66
4376-5000	2	50	10 tot 11.43

4.7 Tabel tijdschema laboratorium onderzoek

Leeftijdperiode	Tijdstip/frequentie
7-14 dagen (soms wat later)	Voor start T4 therapie
0-3 mnd	3-4 dagen, en 1, 2, 3 en 4 weken na start T4 therapie, Daarna 1x/3-4 weken
3-6 maanden	1x/maand
6-12 maanden	1x/6 weken-2 maanden
1-3 jr	1x/3 maanden

4.8 Tabel leeftijd specifieke referentie intervallen TSH en FT4

	TSH (mE/l)		FT4 (pmol/l)	
	Ondergrens	Bovengrens	Ondergrens	Bovengrens
2e t/m 4e levensweek	0.8	10.0	12.0	30.0
2e t/m 3e levensmaand	0.7	7.0	11.0	29.0
4e t/m 12e levensmaand	0.6	6.5	11.0	27.0
2e levensjaar	0.6	6.0	11.0	24.0
3e levensjaar	0.5	5.5	11.0	24.0
4e levensjaar	0.5	5.5	11.0	23.0
5e levensjaar	0.5	5.5	11.0	23.0
6e levensjaar	0.5	5.0	11.0	23.0

Deze tabel is gebaseerd op de referentie interval studies van Nelson JC (1993), Soldin SJ (1995), Zurakowski D (1999), Elmlinger MW (2001), Hubner U (2002), Garcia Cuartero B (2003), Djemli A (2004) en Kratzsch J (2008). [12-19]

4.9 Noten

Ad A De 2 en 4 weken termijnen worden onderschreven door zowel de European Society for Paediatric Endocrinology (1999) als de American Academy of Pediatrics (AAP) (2006). [4,5]

Ad B Levo-thyroxine (L-T4), toedieningsvorm: (delen van) tabletten.

Merken:

-Thyrax Duotab [Organon Nederland bv] (Na-zout); tabletten van 25 microgram (blauw), 100 microgram (wit), 150 microgram (roze); de tabletten van 25 microgram zijn gemakkelijk deelbaar in vieren, ¼ tablet = 6,25 microgram.

-Euthyrox [Merck Nederland bv] (Na-zout); tabletten 25 microgram, 50 microgram, 75 microgram, 100 microgram, 125 microgram, 150 microgram, 175 microgram, 200 microgram.

Het voorschrijven van (door de apotheek te vervaardigen) capsules of suspensie wordt sterk afgeraden, met name vanwege het risico op bereidingsfouten waardoor onder- of overdosering kan plaatsvinden. Bij gebruik van een suspensie is er daarnaast een risico op verschil in T4 concentratie tussen de eerste en laatste doses.

Neonaten en zuigelingen met CH die worden gevoed via een sonde kunnen worden behandeld met een commercieel verkrijgbare oplossing van thyroxine (L-Thyroxin Henning Tropfen, Sanofi Aventis; 100 microgram levothyroxinenatrium per ml, 1 druppel = 5 microgram). Deze oplossing kan via de sonde worden toegediend.

Als thyroxine intraveneus moet worden toegediend, dient de dosis te worden gereduceerd tot ongeveer 70% van de orale dosering.

Ad C Tijdstip van toedienen:

Vast tijdstip, bij voorkeur 20 minuten voor de voeding of maaltijd.

Wijze van toedienen:

Dagdosis vergruizeld en vervolgens gesuspendeerd in enkele ml water op een lepeltje (niet in een spuitje en niet in de fles!), of als ¼ tabletten in de wangzak toedienen.

Niet gelijktijdig toedienen met:

-op soja gebaseerde kunstvoeding,

-kunstvoeding waaraan vezels of dikmakers als Johannesbroodboompitmeel zijn toegevoegd (gaat vooral om niet absorbeerbare vezels/polymeren), of

-met ijzer- of calciumpreparaten.

Ad D De laatste jaren wordt een hogere T4 startdosis geadviseerd dan in het eerste decennium volgend op de invoering van de neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie (10 tot 15, en zelfs 12-17 microgram per kg per dag). [4,5]

Echter, anno 2009 is er nog steeds geen bewijs voor de stelling dat een hogere T4 startdosis in een betere cognitieve ontwikkeling resulteert. [6]

Een hogere T4 startdosis is daarentegen geassocieerd met gedragsproblemen op latere leeftijd, terwijl periodes van onderbehandeling met T4 geassocieerd zijn met suboptimale cognitieve ontwikkeling op latere leeftijd. Echter, solide bewijs ontbreekt. [7]

Tot er meer duidelijkheid is over de beste behandelstrategie lijkt het raadzaam zowel onder- als overbehandeling te voorkomen door:

-adequate uitleg aan ouders over het belang van de T4 behandeling,

-goede instructie aan ouders over de toediening van de T4 tabletten, inclusief instructie over het niet gebruiken van voedingsmiddelen of medicatie die de absorptie en farmacokinetiek van T4 in nadelige zin beïnvloeden.

-het voorkomen van zowel over- als onderbehandeling door frequente controle van de plasma TSH en FT4 concentraties en, indien nodig, T4 dosisaanpassing.

Ad E Bakker et al hebben laten zien dat met een T4 startdosis tussen 4.8 en 11.1 microgram per kg per dag na gemiddeld 3 dagen de plasma FT4 concentratie binnen het LSRI ligt (12-29 pmol/l), en dat de plasma TSH concentratie na gemiddeld 32 dagen binnen het LSRI ligt. [8]

Selva et al (2002) hebben laten zien dat met een hogere startdosis (12-17 microgram per kg per dag) de plasma T4 concentratie na 3 dagen binnen de target range ligt (totaal T4 target range volgens deze auteurs: 129 tot 206 nmol/l), en dat de plasma TSH concentratie gemiddeld na 2 weken al is genormaliseerd. Echter, Selva et al hebben ook laten zien dat een dergelijke hoge T4 dosis bij een

aanzienlijk aantal kinderen leidde tot suprafysiologische FT4 concentraties. Zonder bewijs dat dit tot een betere ontwikkelingsuitkomst leidt, is dit niet wenselijk. [9]

Met de op dit moment in Nederland gehanteerde startdosis van 10 microgram per kg per dag (naar boven afgerond op dosiseenheden van 6.25 microgram) + een extra dosis van 10-12 microgram per kg na 12 uur als er sprake is van (matig-)ernstige CH-T (initiële plasma FT4 concentratie < 8 pmol/l), wordt waarschijnlijk het doel om de TSH concentratie uiterlijk binnen 4 weken na start van de T4 behandeling binnen het LSRI te hebben gehaald.

Ad F Bloedafname (standaard) > 4 uur na T4 inname.

Ad G In de meest recente “Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism” van de AAP worden de volgende adviezen gegeven: [5]

1. “During therapy, the serum total T4 or FT4 should and might be in the upper half of the reference range (target values depend on the assay method used [T4: 10–16 mg/dL (130–206 nmol/L); FT4: 1.4 – 2.3 ng/dL (18–30 pmol/L)]) during the first 3 years of life with a lownormal serum TSH.”

2. “On TH-replacement therapy, TSH levels should be maintained between 0.5 and 2.0 mU/L during the first 3 years of life.”

3. “Thereafter, thyroid function test values should be kept at age-appropriate concentrations, which in children differ from those for adults.”

Echter, analyse van een groot aantal sinds 1990 gepubliceerde TSH en FT4 leeftijdspecifieke referentieintervallen toont dat de bovengrens gedurende de eerste 3 levensjaren lager ligt dan de door de AAP gehanteerde bovengrens.

Daar er is gesuggereerd (maar niet bewezen) dat periodes van overbehandeling op jonge leeftijd kunnen leiden tot gedrags- en aandachtsstoornissen op latere leeftijd, [13] lijkt het raadzaam om de plasma FT4 concentraties tijdens de eerste 3 levensjaren niet boven de in de in Tabel “TSH en FT4 LSRI” aangegeven bovengrenzen van het FT4 LSRI te laten uitkomen.

Een aanzienlijk aantal kinderen met CH-T heeft plasma FT4 concentraties rond of net boven de bovengrens van het LSRI nodig om een TSH concentratie binnen het LSRI interval te bewerkstelligen. Gepostuleerde verklaringen zijn “hypofysaire schildklierhormoonresistentie” (Fisher DA et al, 2000), en “verandering van het setpoint van de hypothalamus/hypofyse/schildklier-as t.g.v. foetale hypothyreoïdie” (Kempers MJ et al, 2005). [10,11]

Als de therapietrouw goed is, en er sprake zou kunnen zijn van verandering van het setpoint van de hypothalamus/hypofyse/schildklier-as t.g.v. foetale hypothyreoïdie dient de plasma FT4 concentratie leidend te zijn in het bepalen van de juiste T4 dosis (een FT4 concentratie in de bovenste helft van het LSRI). [5]

4.10 Referenties

1. Kempers MJ et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):919-24. Epub 2006 Dec 12.
2. Gruters A et al. Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 4:28-31.
3. Dubuis JM et al. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):222-7.
4. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res.* 1999;52(1):49-52. No abstract available.
5. Rose SR et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):2290-303. Review.
6. Ng SM et al. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD006972. Review.
7. Heyerdahl S et al. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid.* 2003 Nov;13(11):1029-38. Review.
8. Bakker B et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Oct;57(4):529-37.
9. Selva KA et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002 Dec;141(6):786-92.
10. Fisher DA et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2722-7.
11. Kempers MJ et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment

- of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4094-100. Epub 2005 Apr 12.
12. Nelson JC et al. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):899-905.
13. Soldin SJ et al. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T-uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem.* 1995 Dec;28(6):603-6. No abstract available.
14. Zurakowski D et al. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem.* 1999 Jul;45(7):1087-91. No abstract available.
15. Elmlinger MW et al. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med.* 2001 Oct;39(10):973-9.
16. Hubner U et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Oct;40(10):1040-7.
17. Garcia Cuartero B et al. [Values of thyrotropin, free triiodothyronine and free thyroxine using chemiluminescence in children and adolescents in the Autonomous Community of Madrid (Spain)]. *An Pediatr (Barc).* 2003 Mar;58(3):222-7.
18. Djemli A et al. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):328-30.
19. Kratzsch J et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1091-8. Epub 2008 Apr 23.

Hoofdstuk 5 Beleid bij kind van moeder met een schildklierandoening

Dr. A.S.P. van Trotsenburg, kinderarts-endocrinoloog, namens de adviesgroep neonatale screening - congenitale hypothyreoïdie.

April 2014

- 5.1 Inleiding
- 5.2 Beleid bij kind van moeder met een schildklierandoening
- 5.3 Toelichting/uitgangspunten
- 5.4 Beleid bij zwangere met een schildklierandoening
- 5.5 Referenties
- 5.6 Flowchart (versie november 2016)

5.1 Inleiding

Schildklierhormoon speelt een belangrijke rol in de prenatale hersenontwikkeling. Tekort aan schildklierhormoon tijdens de embryonale of foetale periode resulteert in het algemeen in suboptimale hersengroei en -ontwikkeling. Daarentegen kan te veel schildklierhormoon leiden tot intra-uteriene groeivertraging, decompensatio cordis, en zelfs foetale dood.

Tijdens *de eerste helft* van de zwangerschap is het embryo/de foetus voor zijn schildklierhormoon voorziening volledig aangewezen op via de placenta van de zwangere/moeder verkregen schildklierhormoon.

Vanaf ongeveer *halverwege de zwangerschap* voorziet de foetale schildklier in toenemende mate in de foetale schildklierhormoonbehoefte, aangestuurd door de foetale hypothalamus en hypofyse. Aan het einde van de zwangerschap bedraagt de moederlijke bijdrage hierin nog slechts 20 tot 30% (aangetoond bij neonaten met een totaal jodium organificatie defect). (Vulsma, Gons, & de Vijlder, 1989)

Vanwege de sterke afhankelijkheid van het embryo/de foetus van moederlijk schildklierhormoon, is een normale maternale schildklierhormoonhuishouding essentieel voor optimale embryonale en foetale hersengroei en -ontwikkeling, en vormt maternale (subklinische) hypothyreoïdie een risico voor de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Vanaf het moment dat de foetale schildklier zelf een bijdrage levert aan de schildklierhormoon voorziening kan die echter ook worden ontregeld. Vanaf *halverwege de zwangerschap* kunnen maternale antistoffen via de placenta de foetale circulatie bereiken, en kunnen stimulerende TSH receptor antistoffen (TSHR-as) zoals die voorkomen bij de ziekte van Graves de foetale schildklier overstimuleren resulterend in foetale en (tijdelijke) neonatale hyperthyreoïdie. Blokkerende TSHR-as, soms voorkomend bij de ziekte van Graves en een enkele keer bij de ziekte van Hashimoto, en door de zwangere vanwege hyperthyreoïdie gebruikte schildklierhormoonsynthese remmende medicatie (thyreostatica) kunnen de foetale schildklier remmen, resulterend in foetale en (tijdelijke) neonatale hypothyreoïdie (Brown et al., 1996). TPO-as kunnen ook via de placenta de foetale circulatie bereiken, maar hebben hoogstwaarschijnlijk geen invloed op de werking van de foetale of neonatale schildklier.

Met het bovenstaande in het achterhoofd moge het duidelijk zijn dat preexistente of nieuw-ontstane aandoeningen van de hypothalamus-hypofyse-schildklier-as tijdens de zwangerschap, en door de zwangere gebruikte “schildkliermedicatie” een risico vormen voor het ongeboren kind.

Vanuit kindergeneeskundig perspectief kunnen twee “probleemcategorieën” worden onderscheiden:

Categorie 1 betreft de maternale schildklierfunctie tijdens de zwangerschap met als belangrijkste vraag of er sprake is/was van euthyreoidie, of van (subklinische) hypothyreoidie of hypothyroxinemie (ongeacht de oorzaak er van).

Categorie 2 betreft die aandoeningen van de schildklier waarbij maternale TSHR-as via de placenta de foetale circulatie kunnen bereiken, en daarmee de foetale of neonatale schildklierhormoon huishouding kunnen ontregelen (zieke van Graves: stimulerende as, ziekte van Hashimoto: blokkerende as). Daarnaast gaat het om door de zwangere gebruikte thyreostatica die de foetale en neonatale schildklier kunnen remmen.

De reden voor deze indeling is dat een kinderarts zelden of nooit betrokken is bij categorie 1, maar des te vaker bij categorie 2. Het meest voorkomende scenario is dat een kinderarts in consult wordt gevraagd bij “een pasgeborene wiens moeder een schildklieraandoening had of heeft”, vaak zonder aanvullende informatie.

Het belangrijkste doel van dit protocol is om kinderartsen een handleiding te bieden voor het beleid bij een pasgeborene waarvan de moeder een schildklieraandoening had of heeft. Een nevendoeel is het verschaffen van informatie over het huidige beleid ten aanzien van een zwangere met een schildklieraandoening zoals dat momenteel wordt gepropageerd door de Huisartsengeneeskunde, de Inwendige Geneeskunde-Endocrinologie en de Gynaecologie/Verloskunde.

5.2 Beleid bij kind van moeder met een schildklieraandoening

Het meest voorkomende scenario is dat er sprake is van “een pasgeborene wiens moeder een schildklieraandoening had of heeft”, vaak zonder aanvullende informatie.

De belangrijkste vraag die hierbij moet worden beantwoord, is of er sprake is van een aandoening die kan resulteren in neonatale hyper- of hypothyreoidie.

Om een adequaat en veilig beleid te kunnen bepalen is het belangrijk om zo spoedig mogelijk antwoord te krijgen op de volgende (sub-)vragen:

1. Is er nu, of was er in het verleden sprake van hyperthyreoidie o.b.v. de ziekte van Graves?
2. Is(/zijn) tijdens deze zwangerschap de TSHR-as concentratie(s) gemeten en, zo ja, wat was/waren deze?

Zie *flowchart*

5.3 Toelichting/uitgangspunten

-Niet of inadequaat behandelde maternale (subklinische) hypothyreoidie of (eerste trimester) hypothyroxinemie vormen een risico voor de hersengroei en -ontwikkeling van het embryo/de foetus, ongeacht de oorzaak van de hypothyreoidie.

-Dit risico kan waarschijnlijk worden geminimaliseerd dan wel geëlimineerd door adequate behandeling van zwangeren met (subklinische) hypothyreoidie of (eerste trimester) hypothyroxinemie.

-De bij de ziekte van Graves circulerende stimulerende TSHR-as kunnen de placenta passeren en daarmee vanaf halverwege de zwangerschap foetale of neonatale hyperthyreoidie veroorzaken.

-Dit geldt ook voor zwangeren bij wie de hyperthyreoidie o.b.v. de ziekte van Graves is overgegaan in hypothyreoidie (door auto-immuun destructie), en voor zwangeren die in het verleden vanwege (recidief) hyperthyreoidie een ¹³¹I behandeling of thyreoïdectomie hebben ondergaan, en vervolgens vanwege hypothyreoidie thyroxine gebruiken.

-TPO-as kunnen ook via de placenta de foetale circulatie bereiken, maar hebben hoogstwaarschijnlijk geen invloed op de werking van de foetale of neonatale schildklierfunctie. (Brook, Clayton, & Brown, 2009)

-Door zwangeren gebruikte thyreostatica kunnen de placenta passeren, de foetale schildklier remmen, en daarmee foetale hypothyreoïdie veroorzaken; bij de medicamenteuze behandeling van een zwangere met hyperthyreoïdie zal daarom in het algemeen worden gekozen voor de laagst mogelijke dosering van het thyreostaticum die resulteert in een hoog-normale plasma (maternale) FT4 concentratie. Na de geboorte kan dit remmende effect 1-2 dagen aanhouden en tijdelijke (subklinische) hypothyreoïdie veroorzaken (de halfwaardetijd van thyreostatica is enkele uren).

-In een recente American Thyroid Association (ATA) richtlijn wordt aangeraden om bij zwangeren met (een voorgeschiedenis van) hyperthyreoïdie o.b.v. de ziekte van Graves bij een zwangerschapsduur van 24-28 weken de TSHR-as concentratie te bepalen; als deze hoger is dan 3 x de bovengrens van het referentie interval, is er een verhoogd risico op foetale hyperthyreoïdie en wordt (intensieve) foetale controle geadviseerd. (Stagnaro-Green & Pearce, 2012; Stagnaro-Green et al., 2011)

-Foetale hyperthyreoïdie is een indicatie voor behandeling met een thyreostaticum (via de moeder); doordat hierbij in het algemeen een hogere thyreostaticum dosering nodig is, is meestal ook behandeling met thyroxine van de moeder en de foetus (ook weer via de moeder) noodzakelijk; deze behandeling dient te worden uitgevoerd door een multidisciplinair team (gynaecoloog, internist-endocrinoloog, kinderarts-endocrinoloog en kinderarts-neonatoloog). (Polak & Van Vliet, 2010; Van Vliet, Polak, & Ritzén, 2008).

-De pasgeborene en stimulerende TSHR-as:

*Het risico op neonatale hyperthyreoïdie bij een pasgeborene wiens moeder de ziekte van Graves heeft of in het verleden heeft doorgemaakt, is gerelateerd aan de aan- of afwezigheid van stimulerende TSHR-as. Hoe hoger de TSHR-as concentratie, hoe groter het risico. Als er bij de geboorte geen TSHR-as aanwezig zijn, is het risico nihil.

*Op basis van een observationele studie hebben Peleg et al in 2002 laten zien dat pasgeborenen met een TSHR-as concentratie van 5 "index units" of hoger (normaal: $\leq 1,3$ "index units") de grootste kans hebben op het ontwikkelen van (neonatale) hyperthyreoïdie. (Peleg, Cada, Peleg, & Ben-Ami, 2002)

*via de placenta verkregen thyreostaticum kan het manifest worden van neonatale hyperthyreoïdie een paar dagen uitstellen.

*Hoewel neonatale hyperthyreoïdie veroorzaakt door maternale stimulerende TSHR-as altijd een voorbijgaande aandoening is, is het net als foetale hyperthyreoïdie een potentieel letale aandoening waarvoor intensieve behandeling nodig is.

-De pasgeborene en blokkerende TSHR-as:

*Bij de ziekte van Graves en bij chronische auto-immuun thyreoiditis (de ziekte van Hashimoto, de meest voorkomende oorzaak van verworven hypothyreoïdie) circuleren soms ook blokkerende TSHR-as. (Braverman & Cooper, 2012)

*In tegenstelling tot stimulerende TSHR-as kunnen blokkerende TSHR-as bij pasgeborenen tijdelijke thyreoidale congenitale hypothyreoïdie (CH) veroorzaken; gezien de halfwaardetijd van deze antistoffen van 2-3 weken duurt dit meestal niet langer dan 8-12 weken.

*In 1996 hebben Brown et al laten zien dat in de Verenigde Staten de incidentie van dit probleem ongeveer 1 : 180,000 is. (Barbesino & Tomer, 2013; Brown et al., 1996)

*In 2002 is door Ogilvy-Stuart gesuggereerd om bij alle pasgeborenen van moeders met de ziekte van Hashimoto 10 dagen tot 2 weken na de geboorte de TSH en FT4 concentraties te bepalen (Ogilvy-Stuart, 2002). Gezien de bovengenoemde zeer lage incidentie van tijdelijke primaire CH door blokkerende TSHR-as bij een relatief hoge prevalentie van verworven hypothyreoïdie bij jongvolwassen vrouwen (18 : 1,000) is dit geen verstandig advies (Habebe, Zubier, Pairaudeau, &

Mathew, 2003). Daarnaast worden deze pasgeborenen gedetecteerd door de neonatale CH screening waardoor, indien nodig, tijdig behandeling gestart kan worden.

5.4 Beleid bij zwangere met een schildklierandoening

Zwangerschap en (subklinische) hypothyreoïdie

Nieuw ontstane of suboptimaal behandelde maternale (subklinische) hypothyreoïdie vroeg in de zwangerschap vormt een risico voor de hersenontwikkeling van het embryo/de foetus. In diverse observationele studies is aangetoond dat kinderen van deze moeders op latere leeftijd een lager dan verwacht IQ hebben (Haddow et al, 1999: een 7 punten lager IQ op de leeftijd van 7 tot 9 jaar, Pop et al, 2003: een 8 tot 10 punten lager IQ op de leeftijden 1 en 2 jaar) (Haddow et al., 1999; Pop et al., 1999). Hoewel in een recente experimentele studie geen positief effect gevonden is van thyroxine behandeling van zwangeren met een verhoogde TSH of een verlaagde FT4 concentratie vanaf een zwangerschapsduur van gemiddeld 13 weken en 3 dagen op de ontwikkeling van hun kinderen op de leeftijd van 3 jaar (Lazarus et al., 2012), blijft het aannemelijk dat een suboptimale schildklierhormoonhuishouding vroeg in de zwangerschap een risico is voor het embryo/de foetus.

Om het risico op hersenschade in utero door een suboptimale maternale schildklierhormoonhuishouding zo klein mogelijk te maken, zijn door verschillende beroepsorganisaties richtlijnen opgesteld.

Zwangerschap en de ziekte van Graves/TSH-as

Vanaf het moment dat maternale stimulerende TSHR-as via de placenta de foetale circulatie kunnen bereiken, kunnen deze antistoffen de foetale schildklier overstimuleren resulterend in foetale hyperthyreoïdie. Omdat foetale hyperthyreoïdie een ernstige, potentieel letale aandoening is, dienen vrouwen met actieve hyperthyreoïdie, met een voorgeschiedenis van hyperthyreoïdie o.b.v. de ziekte van Graves vroeg in de zwangerschap te worden geïdentificeerd. Het verdere beleid t.a.v. de follow-up en behandeling van de zwangere, en zo nodig ook de foetus, dient te worden bepaald op basis van de aan- of afwezigheid van TSHR-as bij de zwangere, (bij aanwezigheid) de serum TSHR-as concentratie, het wel of niet gebruik van schildklier medicatie door de zwangere en haar actuele schildklierhormoon huishouding.

Net als voor het voorkomen van hersenschade in utero door een suboptimale maternale schildklierhormoonhuishouding zijn voor het minimaliseren van de kans op foetale complicaties door TSHR-as of de medicamenteuze behandeling van de ziekte van Graves richtlijnen ontwikkeld.

Richtlijnen

De NHG standaard Schildklierandoeningen (2013) is te raadplegen via:

<https://www.nhg.org/nhg-standaarden>

Richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) zijn te vinden via :

<http://www.internisten.nl/kwaliteit/richtlijnen2>, en

<http://nvog-documenten.nl>

De richtlijn van de Endocrine Society is te vinden via:

<http://www.endocrine.org/education-and-practice-management/clinical-practice-guidelines>

5.5 Referenties

- Barbesino, G., & Tomer, Y. (2013). Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2247–2255. doi:10.1210/jc.2012-4309
- Braverman, L. E., & Cooper, D. (2012). *Werner & Ingbar's The Thyroid*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Brook, C., Clayton, P., & Brown, R. (2009). Brook's clinical pediatric endocrinology.
- Brown, R. S., Bellisario, R. L., Botero, D., Fournier, L., Abrams, C. A., Cowger, M. L., et al. (1996). Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), 1147–1151. doi:10.1210/jcem.81.3.8772590
- Habeb, A. M., Zubier, M., Pairedeau, P., & Mathew, V. (2003). Do we need to assess the thyroid function in the infants of mothers with Hashimoto's thyroiditis? *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 88(3), F258.
- Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., et al. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England Journal of Medicine*, 341(8), 549–555. doi:10.1056/NEJM199908193410801
- Lazarus, J. H., Bestwick, J. P., Channon, S., Paradise, R., Maina, A., Rees, R., et al. (2012). Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *The New England Journal of Medicine*, 366(6), 493–501. doi:10.1056/NEJMoa1106104
- Ogilvy-Stuart, A. L. (2002). Neonatal thyroid disorders. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 87(3), F165–71.
- Peleg, D., Cada, S., Peleg, A., & Ben-Ami, M. (2002). The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstetrics and Gynecology*, 99(6), 1040–1043.
- Polak, M., & Van Vliet, G. (2010). Therapeutic Approach of Fetal Thyroid Disorders. *Hormone Research in Paediatrics*, 74(1), 1–5. doi:10.1159/000297595
- Pop, V. J., Kuijpers, J. L., van Baar, A. L., Verkerk, G., van Son, M. M., de Vijlder, J. J., et al. (1999). Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clinical Endocrinology*, 50(2), 149–155.
- Stagnaro-Green, A., & Pearce, E. (2012). Thyroid disorders in pregnancy. *Nature Publishing Group*, 8(11), 650–658. doi:10.1038/nrendo.2012.171
- Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., et al. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081–1125. doi:10.1089/thy.2011.0087
- Van Vliet, G., Polak, M., & Ritzén, E. M. (2008). Treating fetal thyroid and adrenal disorders through the mother. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(12), 675–682. doi:10.1038/ncpendmet1005
- Vulsma, T., Gons, M. H., & de Vijlder, J. J. (1989). Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *The New England Journal of Medicine*, 321(1), 13–16. doi:10.1056/NEJM198907063210103

Flowchart

Behorend bij protocol
beleid bij kind van moeder
met schildklierandoening

Versie 27/11/2016

Afkortingen
CH, congenitale hypothyroïdie;
CH-C, CH van centrale origine;
CH-T, CH van thyroïdale origine;
NS, navelstreng;
p.p., postpartum;
RI, referentie interval;
TSHR-as, TSH receptor antistoffen

