

Hypoglykemische keto-acidose bij kinderen, een eenvoudige diagnose met een eenvoudige therapie

A.S.JAARSMA EN H.S.A.HEYMANS

Dames en Heren,

Braken is een frequent voorkomend symptoom op de kinderleeftijd. Meestal wordt braken in combinatie met diarree veroorzaakt door een gastro-enteritis en treedt er binnen enkele dagen herstel op. Bij sommige kinderen persisteert het braken zonder andere verschijnselen van gastro-enteritis. Zij worden wegens (dreigende) dehydratie vaak opgenomen in een ziekenhuis. Wanneer bij laboratoriumonderzoek dan hypoglykemie, acidose en ketonurie worden gevonden, spreken we van een hypoglykemische keto-acidose. Aan de hand van 3 patiëntgeschiedenissen willen wij pathofysiologie, differentiaal-diagnose en behandeling van deze frequent voorkomende aandoening bespreken.

Patiënt A is een 4-jarige, gezonde jongen, die sinds 1 week vóór opname koorts heeft tot 39°C en frequent waterdunne ontlasting zonder bloed- of slijmbijmenging. Sinds 3 dagen vóór opname braakt hij en is zijn urineproductie afgenomen.

Bij lichamenlijk onderzoek wordt een sloom jongetje gezien, gewicht 17 kg (P25), temperatuur 37°C, hartfrequentie 95/min, tensie 101/46, ademhalingsfrequentie 24/min. Bij onderzoek van de buik wordt een normale peristaltiek gehoord. De buik is soepel en er zijn geen abnormale weerstanden palpabel. De slijmvliezen zijn droog, de turgor is matig, patiënt heeft diepliggende ogen, de perifere circulatie is redelijk. De relevante laboratoriumuitslagen zijn weergegeven in tabel 1. Microbiologisch onderzoek van de faeces levert naderhand een adenovirus op.

Gezien de metabole acidose, ontstaan bij een kind met dehydratie, wordt aanvankelijk gedacht aan circulatoire insufficiëntie, waarvoor eenmaal plasma wordt gegeven. Wanneer later sprake blijkt te zijn van een hypoglykemie, wordt de diagnose 'hypoglykemische keto-acidose' het waarschijnlijkst geacht, waarna glucose intraveneus wordt toegediend. Acidose en hypoglykemie verminderen hierna snel (zie tabel 1). Met het vaststellen van ketonurie wordt de diagnose 'hypoglykemische keto-acidose' verder onderbouwd. Daags na opname is patiënt niet

meer sloom, braakt hij niet en zegt hij dat hij honger heeft.

Patiënt B is een 3-jarig, gezond meisje. Sinds 3 dagen voor opname heeft zij frequent waterdunne ontlasting zonder bloed- of slijmbijmenging. De dag vóór opname is zij gaan braken, de diarree is inmiddels gestopt. Zij heeft tot 39,5°C temperatuurverhoging gehad. Zij wil niet meer drinken of eten. De urineproductie is afgenomen.

Bij lichamenlijk onderzoek wordt een niet-ziek meisje gezien, gewicht 15 kg (P50), temperatuur 37,5°C. Zij is niet gedehydrateerd. Bij onderzoek van de buik worden geen afwijkingen geconstateerd. De relevante laboratoriumuitslagen zijn vermeld in tabel 1; er blijken een hypoglykemie en een metabole acidose te bestaan. Urineonderzoek toont ketonurie aan. Microbiologisch onderzoek van de faeces levert naderhand een rotavirus op.

Besloten wordt patiënte oraal glucose toe te dienen. Zij krijgt zoete dranken aangeboden en accepteert deze na enig aandringen. Eenmalig wordt natriumbicarbonaat toegediend. De volgende dag is patiënt geheel hersteld.

Patiënt C is een 3-jarige jongen, die geboren is met een gewicht van 2610 g (P10). De voorgeschiedenis is verder blanco. Hij wordt op zondagochtend opgenomen wegens braken en sufheid na een val van zijn fiets. Niemand heeft hem zien vallen en het is niet bekend of hij buiten bewustzijn is geweest. Op de CT-scan van het hoofd worden geen afwijkingen gezien; de kinderarts wordt in consult gevraagd in verband met een bloedsuikerspiegel van 2,4 mmol/l. Bij lichamenlijk onderzoek wordt een gezond uitziend jongetje gezien zonder tekenen van dehydratie. Hij is suf en ruikt duidelijk naar aceton. Zijn gewicht is 16,2 kg (P50), de temperatuur is 38,9°C. Bij verder lichamenlijk onderzoek worden geen afwijkingen

TABEL 1. Waarden van pH, PCO₂, bicarbonaat- en glucosegehalte in het veneuze bloed bij de 3 patiënten bij opname en na de behandeling

		pH	PCO ₂ (kPa)	bicarbonaat (mmol/l)	glucose (mmol/l)
patiënt A	bij opname	7,28	3,7	13,2	2,8
	na therapie	7,36	5,0	21,4	7,7
patiënt B	bij opname	7,33	3,8	15,2	2,0
	na therapie	7,40	4,7	21,8	4,6
patiënt C	bij opname	7,36	4,2	18,0	2,4

Sophia Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 10.400, 8000 GK Zwolle.

Mw.A.S.Jaarsma, assistent-geneeskundige.

Academisch Ziekenhuis, Beatrix Kinderkliniek, Groningen.

Prof.dr.H.S.A.Heymans, kinderarts.

Correspondentie-adres: mw.A.S.Jaarsma.

gevonden. Uit de anamnese blijkt dat hij de voorgaande dagen wat 'griepig' was en dat hij, voordat hij het huis uitging, niet had gegeten. Moeder vertelt dat hij 's ochtends vaker naar aceton ruikt. Relevante laboratoriumuitslagen zijn vermeld in tabel 1. Behalve hypoglykemie is er ook sprake van ketonurie. Hij krijgt intraveneus glucose toegediend en herstelt snel.

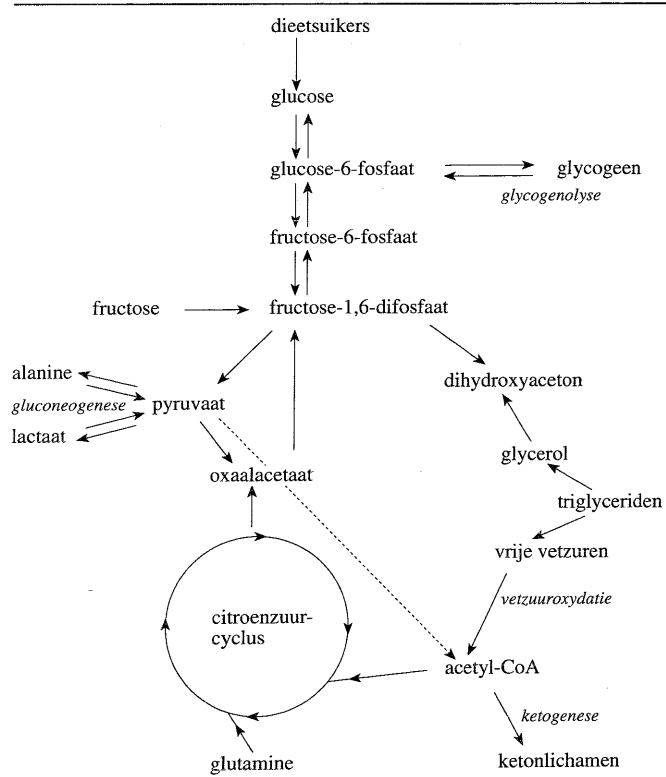
De 3 beschreven patiënten waren vóór opname suf en hadden gebrakt na vasten, verschijnselen die al dan niet gecompliceerd werden door diarree en (of) temperatuurverhoging. Laboratoriumonderzoek toonde het bestaan aan van metabole acidose, hypoglykemie en ketonurie. Metabole acidose bij kinderen kan op ernstige aandoeningen berusten, zoals circulatoire insufficiëntie, metabole aandoeningen, nierinsufficiëntie of ernstig gastro-intestinaal bicarbonaatverlies. De acidose zelf kan braken veroorzaken.¹

Als de acidose gepaard gaat met hypoglykemie, zoals bij de beschreven patiënten, liggen metabole aandoeningen het meest voor de hand. Glucosehomeostase is een ingewikkeld proces dat op vele niveaus fout kan gaan. In de figuur is de glucosehomeostase schematisch en vereenvoudigd weergegeven. Bij kinderen wordt van hypoglykemie gesproken, wanneer de bloedsuikerspiegel lager is dan 2,8 mmol/l, ongeacht het wel of niet optreden van symptomen.² Bij pasgeborenen wordt in de eerste levensuren pas van hypoglykemie gesproken bij een bloedsuikerspiegel lager dan 1,7 mmol/l en 1,2 mmol/l voor respectievelijk à terme en premature pasgeborenen.² De differentiaal-diagnose van hypoglykemie bij kinderen is weergegeven in tabel 2.

TABEL 2. Differentiaal-diagnose van hypoglykemie al of niet gepaard gaande met keto-acidose bij kinderen

<i>keto-acidose</i>	<i>pathogenese</i>	<i>oorzaak</i>
aanwezig	verminderde inname verhoogd gebruik	vasten koorts hartafwijkingen longafwijkingen postoperatief braken diarree
	verhoogd verlies	glycogenolyse-stoornis gluconeogenese-stoornis aminozuurstofwisselings- stoornis galactosemie fructose-intolerantie toxisch
	verminderde aanmaak	groeihormoondeficiëntie bijnierinsufficiëntie hypothyreoïdie glucagondeficiëntie nesidioblastosis
	gestoorde contraregulatie	pancreasadenoom LCAD-deficiëntie MCAD-deficiëntie SCAD-deficiëntie acetyl-CoA-dehydro- genasedeficiëntie carnitinedeficiëntie
afwezig	hyperinsulinisme	
	vetzuuroxydiestooris	

LCAD = 'long-chain acyl-CoA-dehydrogenase'; MCAD = 'medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase'; SCAD = 'short-chain acyl-CoA-dehydrogenase'; CoA = coënzyme A.



Hypoglykemische keto-acidose is de meest voorkomende oorzaak van hypoglykemie op de kinderleeftijd.² Synoniemen zijn ketotische hypoglykemie, ketotisch braken, acetonemisch braken en kleuterhypoglykemie. Keto-acidose en hypoglykemie ontstaan bij kinderen sneller dan bij volwassenen, omdat kinderen slechts glycogeenreserve hebben voor 14 tot 18 uur en na 24 tot 36 uur vasten afhankelijk zijn van gluconeogenese voor het op peil houden van het glucosegehalte.^{3 4} Tijdens vasten wordt ook vet afgebroken, waarbij uit vrije vetzuren acetyl-coënzyme A (CoA) ontstaat, dat als substraat voor de citroenzuurcyclus dient, waarin via oxaalacetaat glucose wordt geproduceerd en waarin energie wordt vrijgemaakt (zie de figuur). Uit acetyl-CoA ontstaan tevens ketonlichamen.

De kans op het ontstaan van hypoglykemie en keto-acidose is bij kinderen verdeeld volgens een Gaussecurve.^{5 6} De kinderen die relatief snel ontregeld zijn (dat wil zeggen na een korte periode vasten, eventueel gecombineerd met energieverlies en (of) verhoogd energieverbruik), behoren tot de groep aan het uiteinde van de Gausse-curve.

Er zijn enkele theorieën ontwikkeld waarom het ene kind gevoeliger zou zijn dan het andere. De eerste theorie veronderstelt een substraattekort bij de gevoelige kinderen: gluconeogenese vindt voornamelijk plaats vanuit alanine; door geringe spiermassa en dus geringe eiwitreserve zou bij deze kinderen de gluconeogenese sneller tekortschieten.⁷ De tweede theorie veronderstelt

een verminderde adrenaline- en (of) corticosteroidenproductie bij hypoglykemie, waardoor de gluconeogenese niet maximaal gestimuleerd wordt.³ De derde theorie veronderstelt een tekortschietende ω -oxydatie van vetzuren in het endoplasmatische reticulum. Normaliter worden vetzuren via (mitochondriale) β -oxydatie afgebroken tot meerdere moleculen acetyl-CoA. Acetyl-CoA kan gebruikt worden in de citroenzuurcyclus, maar wordt ook omgezet in ketonlichamen die als alternatieve brandstof voor hersenen en spieren kunnen dienen. Als de β -oxydatie ontoereikend is om alle aangeboden vrije vetzuren te verwerken (onder andere bij langdurig vasten), worden vetzuren via de ω -oxydatie verbrand. Hierbij komen dicarbonsuren vrij, welke in de peroxisomen verder worden afgebroken, waarbij acetyl-CoA en succinyl-CoA ontstaan. Acetyl-CoA en ook succinyl-CoA worden via de citroenzuurcyclus weer benut voor gluconeogenese. Bij de ω -oxydatie ontstaan voornamelijk dicarbonsuren en vrijwel geen ketonlichamen. Bij tekortschietende β -oxydatie worden via de maximaal werkende β -oxydatie veel ketonlichamen geproduceerd zonder maximale stimulatie van de gluconeogenese.⁸ Wat ook het exacte pathofysiologische mechanisme mag zijn, in ieder geval is er sprake van een verstoring in de glucosehomeostase, die kan worden gecorrigeerd door toediening van glucose.

De diagnose 'hypoglykemische keto-acidose' kan eenvoudig gesteld worden door het aantonen van hypoglykemie en metabole acidose, gepaard gaande met ketonurie. Het is van belang altijd urine te onderzoeken op ketonurie, want het ontbreken van ketonurie bij een kind met hypoglykemie en acidose kan op een stoornis in de vetmobilisatie of -oxydatie (hyperinsulinisme, vetzuuroxydatiedefecten) wijzen, hetgeen vergaande prognostische en therapeutische consequenties heeft.^{9 10} Hypoglykemische keto-acidose met ketonurie kan berusten op stoornissen in de glucoseaanmaak (glycogenolyse, gluconeogenese), op stoornissen in de contraregulatie van insuline (bijnierinsufficiëntie, hypothyreoidie, glucagondeficiëntie) of op verhoogd energieverbruik of -verlies. Verdere analyse van urine, verzameld bij opname, dient plaats te vinden wanneer geen ketonurie wordt gevonden of wanneer bij anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen worden gevonden voor een andere aandoening, zoals hepatomegalie bij glycogeenstapelingsziekten of psychomotorische retardatie bij aminozuurstofwisselingsstoornissen.

De huisarts kan bij een kind met braken al op grond van acetonlucht en (of) ketonurie aan de diagnose 'hypoglykemische keto-acidose' denken. Aangezien de basis van de therapie het toedienen van glucose is, kan dat in de thuissituatie geprobeerd worden; orale toediening van glucose in de vorm van zoete dranken of een schep suiker is vrijwel altijd mogelijk, ook bij een brakend kind. Een geringe hoeveelheid glucose kan voldoende zijn om de vicieuze cirkel te doorbreken en het braken te doen stoppen. Indien met orale therapie geen verbetering wordt verkregen, moet intraveneus glucose

worden gegeven, waarbij een hoeveelheid van 5 mg/kg/min wordt geadviseerd tot herstel is opgetreden. Het merendeel van de kinderen herstelt snel. Bicarbonaattoediening ter correctie van de acidose is vrijwel nooit nodig, omdat de acidose verdwijnt als de vicieuze cirkel wordt doorbroken en de ketonlichamen met de urine worden uitgescheiden.

Bij recidiverende keto-acidose kan geadviseerd worden de kinderen niet lang nuchter te houden, door hun in de eerste levensjaren frequent voedingen aan te bieden. In ernstige, frequent recidiverende gevallen kan de ouders geleerd worden urine te controleren op ketonurie. Omdat de ketonurie voorafgaat aan de hypoglykemie, kan vroeg gestart worden met glucosetoediening. Over het gebruik van complexe koolhydraten voor de nacht om adequate glucosetoevoer te waarborgen, waardoor de vetzuuroxydatie niet hoeft te worden aangesproken, is de literatuur niet eenduidig.¹⁰ Na de leeftijd van 8 jaar komt hypoglykemische keto-acidose vrijwel niet meer voor.

Dames en Heren, hypoglykemische keto-acidose is een op de kinderleeftijd frequent voorkomend, niet ernstig ziektebeeld dat met eenvoudige onderzoeken kan worden gediagnostiseerd en met eenvoudige maatregelen worden behandeld. Deze maatregelen leiden tot snel herstel van het kind en tevredenheid bij de ouders. We hopen u met deze klinische les enig inzicht te hebben gegeven in het ontstaan van het ziektebeeld en daarmee ook van de ratio achter de therapie.

Wij danken dr. J.G. van Lookeren Campagne, kinderarts in het Sophia Ziekenhuis te Zwolle, voor zijn bijdrage aan de totstandkoming van dit artikel.

LITERATUUR

- Hill LL. Body composition, normal electrolyte concentrations, and the maintenance of normal volume, tonicity, and acid-base metabolism. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 241-56.
- LaFranchi S. Hypoglycemia of infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 961-81.
- Haymond MW, Pagliara AS. Ketotic hypoglycemia. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 447-62.
- Pagliara AS, Karl IE, Haymond MW, Kipnis DM. Hypoglycemia in infancy and childhood. Part 1. *J Pediatr* 1973; 82: 365-79.
- Dahlquist G, Gentz J, Hagenfeldt L, et al. Ketotic hypoglycemia of childhood - a clinical trial of several unifying etiological hypotheses. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 649-56.
- Chaussain JL. Glycemic response to 24 hour fast in normal children and children with ketotic hypoglycemia. *J Pediatr* 1973; 82: 438-43.
- Pagliara AS, Karl IE, De Vivo DC, Feigin RD, Kipnis DM. Hypoalbuminemia: a concomitant of ketotic hypoglycemia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1440-9.
- Wada F, Samo M. Studies on fatty acid omega-oxidation, antiketogenic effect and gluconeogenicity of dicarboxylic acids. *Biochem Biophys Acta* 1977; 487: 261.
- Pagliara AS, Karl IE, Haymond MW, Kipnis DM. Hypoglycemia in infancy and childhood. Part 2. *J Pediatr* 1973; 82: 558-77.
- Colle E, Ulstrom RA. Ketotic hypoglycemia. *J Pediatr* 1964; 64: 632-51.

Aanvaard op 27 september 1993