

KLINISCHE LES

Ketoacidose bij kinderen na late diagnose van diabetes mellitus type 1

Hilde E. van Munster, C. (Kees) Noordam, Paul G. Voorhoeve en A.A.E.M. (Janiëlle) van Alfen-van der Velden

Dames en Heren,

Een aanzienlijk deel van de kinderen bij wie zich voor het eerst diabetes mellitus type 1 (DM1) openbaart, heeft ten tijde van de diagnose een diabetische ketoacidose. Ongeveer 0,2% van hen overlijdt hieraan, meestal ten gevolge van hersenoedeem.¹ Bij een ander deel van de kinderen is er sprake van morbiditeit, met uiteenlopende oorzaken en gevolgen.¹ Ook de invloed van de ketoacidose op het latere psychologische welbevinden is groot.²

Bij kinderen met een ketoacidose op het moment dat DM1 wordt gediagnosticeerd, is de diagnostiek vaker vertraagd verlopen dan bij kinderen die geen ketoacidose ontwikkelen. Deze vertraging kan zowel door ouders als door de arts veroorzaakt worden.³

De incidentie van DM1 bij kinderen in Nederland is tegenwoordig ongeveer 19 per 100.000 per jaar.⁴ Deze incidentie stijgt sterk, per jaar met gemiddeld 3,9%. Als deze trend zich voortzet, zal de incidentie naar schatting oplopen tot ongeveer 40 per 100.000 kinderen per jaar in 2020. Vooral de incidentie bij kinderen onder de 5 jaar stijgt.⁵ Om vroege opsporing van DM1 mogelijk te maken en daarmee het optreden van een ketoacidose te voorkomen, is het essentieel de signalen van DM1 vroegtijdig te onderkennen. De artsbezoeken die deze kinderen vóór diagnose afleggen bieden hiertoe een mogelijkheid. Wij beschrijven in deze les de signalen van DM1 bij kinderen en het belang van een tijdige diagnose aan de hand van 3 ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een 14-jarige jongen, meldde zich met zijn moeder bij de huisarts omdat hij al enkele weken veel plaste, veel dronk en was afgevallen. De laatste 2 dagen ging het slechter met hem. Hij braakte en was erg sloom. De huisarts dacht aan diabetes mellitus, diabetes insipidus of nierfalen en verwees hem naar de prikpost om zijn bloedglucosewaarde en creatinineconcentratie te laten bepalen. De jongen was erg moeilijk te prikken en het lukte niet om bloed af te nemen. Wel werd daar met de 'dipstick'-test een verhoogde concentratie glucose (+++) in zijn urine gemeten. Hierop werd geen actie ondernomen. Patiënt ging 2 dagen later opnieuw naar de huisarts omdat hij bleef braken, suffer en bleker werd en een droge mond en droge lippen had. Met een vingerprik werd een bloedglucosewaarde van 31,2 mmol/l vastgesteld. Hierop

UMC St. Radboud, afd. Kindergeneeskunde,
Nijmegen en Kinder Diabetes Centrum Nijmegen.

H.E. van Munster, student-onderzoeker;
dr. C. Noordam en

dr. A.A.E.M. van Alfen-van der Velden,
kinderartsen-endocrinologen.

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis,
afd. Kindergeneeskunde, Nijmegen en Kinder
Diabetes Centrum Nijmegen.

Dr. P.G. Voorhoeve, kinderarts-endocrinoloog.
Contactpersoon: H.E. van Munster
(hildevanmunster@student.ru.nl).

verwees de huisarts hem naar onze Spoedeisende Hulp. Wij zagen een zieke jongen met droge lippen zonder tachypneu. De hartfrequentie bedroeg 120 slagen per minuut, de ademhalingsfrequentie 16 per minuut, de bloeddruk was 114/68 mmHg en de zuurstofsaturatie 100%. Laboratoriumonderzoek (referentiewaarden tussen haakjes) toonde: pH: 7,14 (7,35-7,45); baseoverschot: -22 mmol/l (-2-2); bicarbonaat: 5 mmol/l (22-26); natrium: 142 mmol/l (135-146); kalium: 4,7 mmol/l (3,5-5,0); glucose: 32,8 mmol/l (4,0-7,8); ketonen: 5,8 mmol/l (< 0,5). Dit wees op een diabetische ketoacidose.

Patiënt werd behandeld met infusie van NaCl 0,9%, waarna een begin werd gemaakt met intraveneus toegediend insuline. Het verdere beloop was ongecompliceerd.

Patiënt B, een jongen van 15 maanden, was met zijn ouders op vakantie in Marokko toen hij veel begon te drinken en te plassen. Zijn moeder vroeg ter plekke een apotheker om advies, die de hitte duidde als oorzaak van de klachten. Direct na terugkomst in Nederland, 3 dagen later, ging moeder met patiënt naar de huisartsenpost omdat ze zich zorgen maakte over het vele plassen en vele drinken. Ook vond ze haar zoon erg suf. De jongen had geen koorts.

De huisarts vond bij lichamelijk onderzoek geen bijzonderheden en stelde de ouders gerust. Omdat zij de situatie toch niet vertrouwden, gingen de ouders de dag erna naar hun eigen huisarts, bij wie zij aandrongen op bloedonderzoek. De bloedsuiker bleek onmeetbaar hoog en patiënt werd ingestuurd naar onze Spoedeisende Hulp.

Wij zagen een slaperige peuter met droge lippen; de huidturgor was niet afwijkend. De hartfrequentie bedroeg 144 slagen per minuut, de ademhalingsfrequentie 50-60 per minuut, de bloeddruk was 119/65 mmHg en de zuurstofsaturatie 99%. De capillaire 'refill'-tijd bedroeg 2 s. Laboratoriumonderzoek toonde: pH: 7,28; baseoverschot: -9 mmol/l; bicarbonaat: 16 mmol/l; natrium: 127 mmol/l; kalium: 5,1 mmol/l; glucose: 40 mmol/l. Dit wees op een diabetische ketoacidose.

Wij behandelden patiënt met infusie van NaCl 0,9% en namen hem op op de kinderafdeling. Aanvankelijk kreeg hij intraveneus insuline toegediend. Enkele dagen later werd dit omgezet naar subcutane toediening van insuline met een insulinepomp. Er deden zich geen complicaties voor.

Patiënt C, een 14-jarige jongen, ontwikkelde op een zondagavond een griepig beeld met algehele malaise, hoofdpijn en verkoudheid. Hij had veel dorst en plaste veel. Die maandag ging hij gewoon naar school, maar omdat hij zieker werd, kwam hij eerder naar huis. Die avond en de volgende dag werd hij steeds slomer en bleker en begon hij te braken. Hij bleef veel plassen en had veel

dorst. Hij dronk veel, maar braakte een groot deel uit. Woensdagmiddag belde zijn moeder de huisarts in opleiding. Deze stelde bij huisbezoek de diagnose 'pneumonie' en schreef orale antibiotica voor. 's Avonds verslechterde de toestand van patiënt. Zijn ademhaling werd snel en diep, hij had een verminderd bewustzijn en was verward. Zijn moeder vertrouwde het niet en belde de huisartsenpost. Na herhaaldelijk contact kwam de dienstdoende huisarts langs. Deze trof een zeer zieke jongen aan. De bloedglucosewaarde was onmeetbaar hoog. Patiënt werd met de ambulance met grote spoed naar ons ziekenhuis vervoerd. Vanwege een slechte cardiorespiratoire toestand werd besloten hem direct op de kinderintensieve care op te nemen.

Aldaar zagen wij een zeer zieke jongen met kussmaulademhaling, motorische onrust en verwardheid. Zijn temperatuur was 35,6 °C, de hartfrequentie bedroeg 130 slagen per minuut, de bloeddruk was 120/55 mmHg. De capillaire refill-tijd bedroeg > 2 s.

Laboratoriumonderzoek toonde: pH: 6,94; baseoverschot: -26,6 mmol/l; bicarbonaat: 4,7 mmol/l; natrium: 135 mmol/l; kalium: 5,7 mmol/l; glucose: 64,2 mmol/l. Er was sprake van een ernstige ketoacidose met hypovolemische shock en een afwijkend neurologisch beeld. Patiënt werd behandeld met infusie van NaCl 0,9% en bleef op de kinderintensieve care. Hier werd voorzichtig gestart met intraveneuze insulinetoediening en elektrolytsuppleties om de bloedwaarden geleidelijk te corrigeren. Enkele dagen later werd overgegaan op subcutane insulinetoediening. Er deden zich geen verdere complicaties voor.

BESCHOUWING

Voordat de diagnose 'diabetes mellitus type 1' gesteld wordt, komen kinderen vaak bij de huisarts met klachten die hieraan gerelateerd zijn. Van de kinderen die uiteindelijk de diagnose krijgen, legt 35% in de week daarvoor minstens 1 bezoek aan een arts af. Dit is significant meer dan gezonde controlekinderen. Kinderen die zich bij diagnose presenteren met een diabetische ketoacidose leggen vóór de diagnose significant meer doktersbezoeken af dan kinderen zonder ketoacidose.³ Bij deze bezoeken is er de mogelijkheid om de diagnose vroegtijdig te stellen en zo de kans op ernstige ontregeling en morbiditeit te verkleinen.

PATHOFYSIOLOGIE

Een diabetische ketoacidose ontstaat door een absoluut of relatief tekort aan insuline. Door dit tekort kan glucose niet meer worden opgenomen in de cellen om verbrand te worden. Hierdoor ontstaat hyperglykemie die osmotische diurese geeft met als gevolg polyurie en vervolgens dehydratie, een ontregelde mineralenbalans en een toe-

LEERPUNTEN

genomen serumosmolariteit. Ook is de patiënt dan aangewezen op de vetverbranding, waarbij ketonlichamen vrijkomen die voor een ketonemie en dus een metabole acidose zorgen.

De uitgeademde lucht van patiënten met een diabetische ketoacidose heeft een acetongeur. De patiënten hebben last van buikpijn en misselijkheid en uiteindelijk van dehydratie, lethargie en kussmaulademhaling.⁶ Voor de diagnose 'diabetische ketoacidose' gelden de volgende biochemische criteria: concentratie bloedglucose > 11 mmol/l, pH < 7,3 mmol/l of concentratie bicarbonaat < 15 mmol/l en ketonemie en ketonurie.⁶

COMPLICATIES

Een diabetische ketoacidose is de meest voorkomende diabetesgerelateerde doodsoorzaak bij kinderen met DM1. De mortaliteit hieraan is 10 keer hoger dan de mortaliteit aan een hypoglykemie.⁷ Hersenoedeem verklaart 60-90% van de mortaliteit van ketoacidose. Dit verloopt bij 21-24% van de patiënten fataal.⁶ De pathogenese van hersenoedeem is onvolledig opgehelderd; mogelijke mechanismen zijn toegenomen bloedstroom door de hersenen en productie van osmotisch actieve moleculen in de hersencellen.¹ Hersenoedeem ontstaat vaker bij een eerste presentatie van diabetes mellitus, bij een langere duur van de symptomen en bij jonge kinderen.⁶ Jongere kinderen lopen meer gevaar door een kleiner bereik van de mineralenbalans en minder goed ontwikkelde autoregulatie van de hersenen. Bij een kleinere verstoring kan dus al een groter probleem ontstaan, dat bovendien eerder optreedt.⁸ Andere complicaties van een diabetische ketoacidose die zorgen voor morbiditeit en mortaliteit zijn longoedeem, neurologische en psychologische problemen en opnamegerelateerde complicaties.¹

RISICOFACTOREN

Een ketoacidose op het moment van diagnose van DM1 komt significant vaker voor bij kinderen onder de 5 jaar, bij ouders met een lage sociaal-economische status en bij een vertraging in de diagnostiek.⁹ Ook is de kans op een ketoacidose bij DM1 veel groter dan bij diabetes mellitus type 2.

ACTIEVE ANAMNESE

Het klinisch beeld bij DM1 ontwikkelt zich bij kinderen meestal binnen enkele weken. De klassieke presentatie bestaat uit polyurie, polydipsie en gewichtsverlies. Andere kenmerkende signalen zijn enuresis en nycturie, vooral na een eerdere periode van zindelijkheid.¹⁰ Soms zijn de signalen minder duidelijk.

Een bekende valkuil is het kind met een vermeende gastro-enteritis van wie bij triage blijkt dat het nog goed drinkt en plast. Bij een dergelijke patiënt wordt de dehy-

- De incidentie van diabetes mellitus type 1 (DM1) neemt sterk toe, vooral bij kinderen onder de 5 jaar.
- Bij een derde van de kinderen met DM1 is bij diagnose een diabetische ketoacidose aanwezig; dit zorgt voor substantiële morbiditeit en mortaliteit.
- De diagnose 'DM' moet overwogen worden bij klassieke symptomen zoals polyurie, polydipsie en gewichtsverlies, maar ook bij specifieke symptomen zoals enuresis en nycturie.
- Omdat de eerste manifestatie van diabetes mellitus vaak gepaard gaat met een infectie, is het belangrijk om bij een infectie daar extra alert op te zijn.
- Bij de diagnose 'DM' dient het kind direct verwezen te worden naar een kinderarts om de kans op het ontstaan van een diabetische ketoacidose te verkleinen.

dratie onderschat en daardoor blijft een kind met DM1 te lang uit medische handen. De triage kan in dit geval verbeterd worden door te vragen naar de concrete hoeveelheid van plassen en drinken, de alertheid en het ademhalingspatroon. Een andere bekende valkuil bij een kind met een ketoacidose is dat de kussmaulademhaling die optreedt wordt aangezien voor kortademigheid in het kader van een pneumonie. Dit was waarschijnlijk het geval bij patiënt C.

Tot slot is een bekende oorzaak voor een vertraagde diagnose van DM1 dat er een andere, vaker voorkomende aandoening wordt gediagnosticeerd zoals bovenste luchtweginfectie, gastro-enteritis, acute middenoorontsteking of urineweginfectie.³ Regelmatig zijn virale infecties namelijk de trigger tot manifestatie van DM1. Het is daarom begrijpelijk dat DM1 zich vaak samen met een infectie openbaart. Het signaleren en serieus nemen van klachten die niet typisch zijn voor de vastgestelde infectie, kan in deze situaties richtinggevend zijn.

BELEID BIJ VERDENKING OP DM1

In tegenstelling tot volwassenen hebben kinderen met de diagnose DM bijna altijd DM1. Daarbij komt dat een nieuw ontstane DM1 bij kinderen vaak in korte tijd een metabole ontregeling veroorzaakt, die ernstig kan zijn. Bij een kind is het daarom van groot belang om het bij de verdenking op DM direct te verwijzen naar een kinderarts.¹¹ Snelle diagnose en behandeling verkleinen de kans op een diabetische ketoacidose. De diagnose 'DM' is eenvoudig te stellen met behulp van een vingerprik waarmee hyperglykemie kan worden aangetoond. Dit is wat de huisarts ter plaatse zou moeten ondernemen wanneer hij geconfronteerd wordt met een kind dat mogelijk een infectie heeft, maar atypische verschijnselen vertoont die wél bij DM1 passen.

BEWUSTWORDING BIJ OUDERS

De huisarts alleen is niet in staat om de diagnose 'DM1' tijdig te stellen. Hij heeft hiervoor hulp nodig van de ouders. Zij moeten het kind onder de aandacht brengen en de arts inlichten over de klachten. Ook ouders moeten daarom op de hoogte zijn van signalen van DM om zo bij te dragen aan een tijdige diagnose. Zelfs wanneer ouders of andere gezinsleden al DM1 hebben, kan er een vertraging ontstaan.¹⁰ Verder zijn de meeste ouders alleen bekend met DM2 en denken ze dus dat de ziekte zich langzaam ontwikkelt. Dit is bij DM1 juist niet het geval. Ouders zouden hierover voorgelicht moeten worden, bij voorkeur landelijk.

Dames en Heren, een diabetische ketoacidose is een levensbedreigende complicatie die vaker voorkomt bij een vertraagde diagnose van diabetes mellitus type 1. DM1 komt steeds vaker voor, met name bij jonge kinde-

ren. Met eenvoudige maatregelen is het mogelijk de diagnose 'DM1' eerder te stellen en zo de kans op een ketoacidose te verkleinen. Zowel ouders als artsen moeten zich hiervoor meer bewust worden van de signalen van DM bij kinderen. Wanneer de diagnose 'DM' bij een kind gesteld wordt, moet dit kind zo spoedig mogelijk verwezen worden naar een kinderarts om de kans op een diabetische ketoacidose te verkleinen. Vroege herkenning en adequate behandeling zijn essentieel bij de preventie van deze potentieel levensbedreigende complicatie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 mei 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3039

 **Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk**

LITERATUUR

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerine CL, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;113:e133-e140.
2. Davydow DS, Richardson LP, Zatzick DF, Katon WJ. Psychiatric morbidity in pediatric critical illness survivors: a comprehensive review of the literature. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164:377-85.
3. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010;156:472-7.
4. Van Wouwe JP, Mattiazzo GF, El Mokadem N, Reeser HM, Hirasings RA. De incidentie en de eerste symptomen van diabetes mellitus type 1 bij 0-14-jarigen in Nederland, 1996-1999. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2004;148:1824-9.
5. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027-33.
6. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:118-33.
7. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81:318-23.
8. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1150-9.
9. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121:e1258-e1266.
10. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigam DJ, Wolfsdorf JL. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*. 2006;148:366-71.
11. Wit JM, Delemarre-van de Waal HA, Drop SLS, Jansen M. Groei en endocrinologie. In: Van den Brande JL, Derksen-Lubsen G, Heymans HSA, Kollée LAA, red. *Leerboek kindergeneeskunde*. Utrecht: De Tijdstroom; 2009. p. 185-231.