

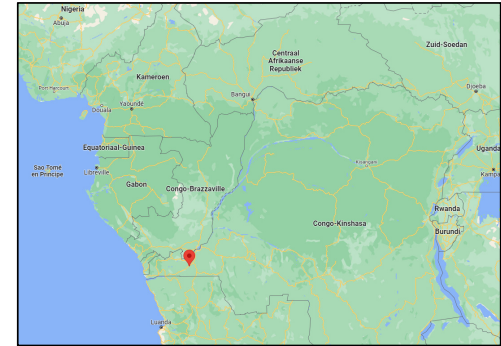
Malaria en thalassemie



Djamayl Engelen – AIOS MMB

Casus

- Man 22 jaar
- Hele maand in Democratische Republiek Congo op vakantie geweest
 - Al lang niet meer daar geweest, ook niet in andere landen
 - Vooral Mbanza-Ngungu
- 4d na terugkeer ziek geworden: koorts, hoofdpijn, vermoeid, misselijk, lichte diarree
- 2w na terugkeer contact huisarts omwille van persisterende koorts en ziek zijn.
- Malarone gebruik maar enkele keren vergeten



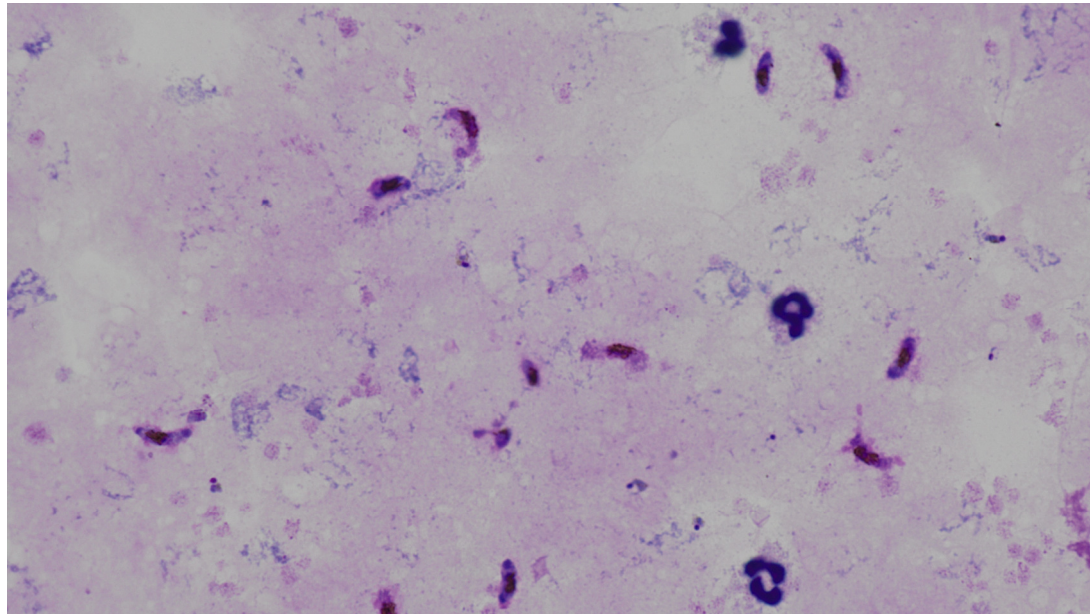
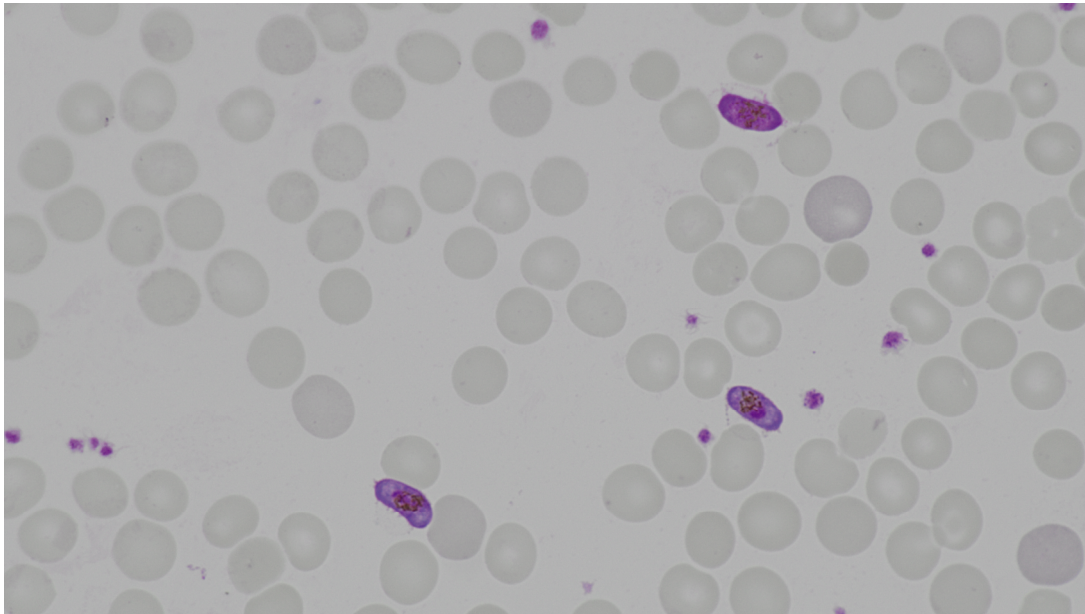
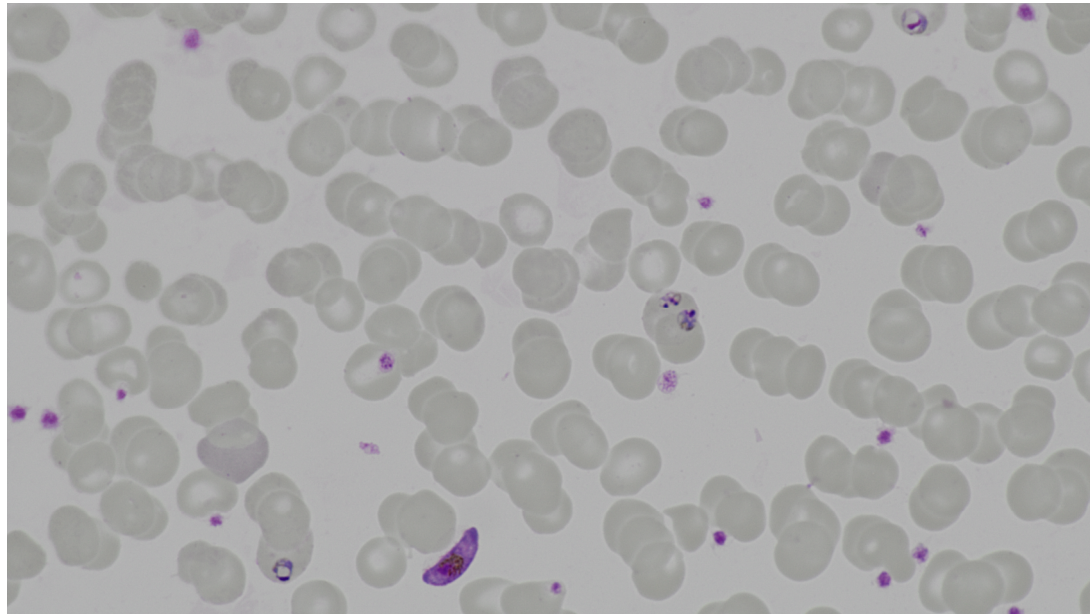
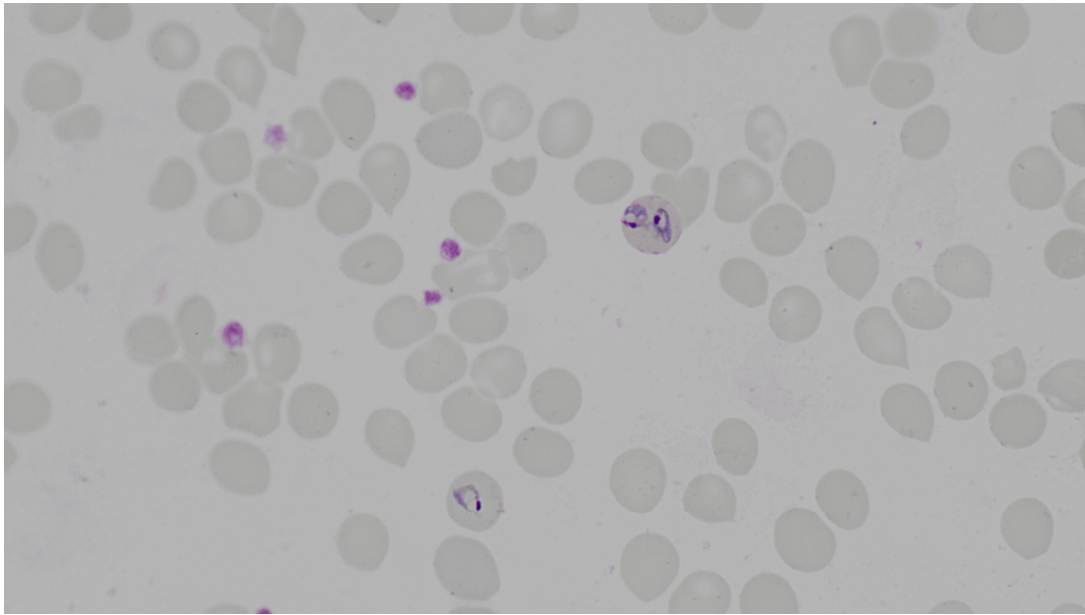
Casus

- Klinische chemie: ringvormen in microscopie

HEMOCYTOMETRIE				
	39 ^			Bezinking
6,8 v	6,9 v	6,4 v		Hemoglobine
0,33 v	0,33 v	0,33 v		Hematocriet
64 v	64 v	65 v		MCV
1,3 v	1,3 v	1,3 v		MCH
20,4	20,8	19,7		MCHC
5,18	5,19	5,01		Erytrocyten
4,2	5,2	5,0		leukocyten
265	235	319		Trombocyten
MICROSCOPISCHE DI...				
Gezien				Microscopische differentiatie
Malaria ring...				Aspect erythrocyten
++				Targetcellen
+				Microcytose
+				Anisocytose (mic. diff.)
+				Hypochrom (mic dif)

Casus

- Plasmodium LAMP positief
 - In house PCR: P. falciparum, Ct waarde 8.7, geen andere species.
- Microscopie:



Casus

- Parasitaemie 0,6%
- Opvallend veel gametocyten

Casus

- Parasitaemie 0,6%
- Opvallend veel gametocyten
- Microcytaire anemie

				HEMOCYTOMETRIE	
					Bezinking
→	6,8 ▾	39 ▲	6,9 ▾	6,4 ▾	Hemoglobine
	0,33 ▾	0,33 ▾	0,33 ▾		Hematocriet
→	64 ▾	64 ▾	65 ▾		MCV
	1,3 ▾	1,3 ▾	1,3 ▾		MCH
	20,4	20,8	19,7		MCHC
	5,18	5,19	5,01		Erythrocyten
	4,2	5,2	5,0		leukocyten
	265	235	319		Trombocyten
				MICROSCOPISCHE DI...	
	Gezien				Microscopische differentiatie
	Malaria ring...				Aspect erythrocyten
	++				Targetcellen
	+				Microcytose
	+				Anisocytose (mic. diff.)
	+				Hypochrom (mic dif)

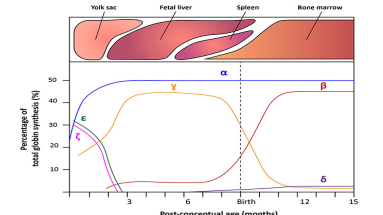
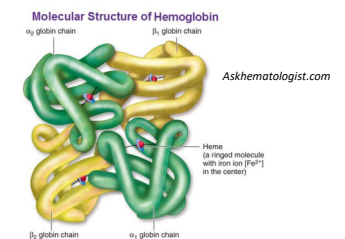
Casus

Hb-typing:	AA
β-thalassemie: HbA ₂ (2,5 - 3,2%) : HbF (< 2,0%) : DNA :	2.4 (L) 0 Geen aanwijzingen voor β -thalassemie. -
α-thalassemie:	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$, homozygote α-thalassemie type 2 Bij dit onderzoek werd op beide chromosomen een $-\alpha^{3.7}$ deletie gevonden. Dit resulteert in het wegvallen van twee van de vier α -genen.

- Alfa-thalassemie

Thalassemie

- 4 globine ketens per Hb molecuul
- Miljoenen Hb moleculen per RBC
- Fetaal alfa + gamma ketens = HbF
 - Hogere affiniteit O₂
- Voordat lever actief embryonaal Hb
- Rond geboorte overgang naar dominantie van normaal Hb doordat meer beta-ketens gemaakt worden in actief beenmerg
- Genetisch:
 - 4 alfa globine genen, 2 per chromosoom
 - 2 beta globine ketens, 1 per chromosoom



B α -globin locus

Post-conceptual age (months)

Telomere

MHS-R1

MHS-R2

MHS-R4

MHS-R3

α_1

α_2

α_3

Chrom. 16

C β -globin locus

Locus control region

ϵ

γ

δ

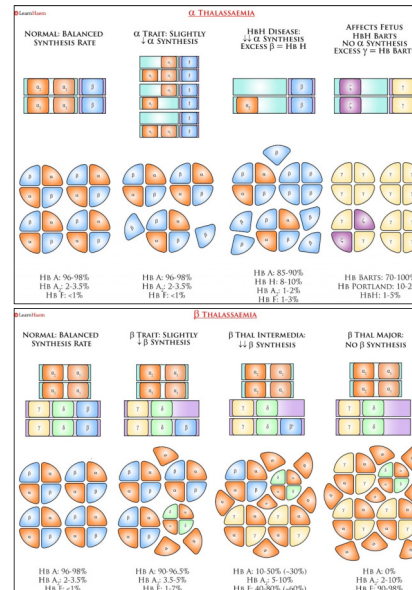
β

3' H1

Chrom. 11

Thalassemie

- Alfa en beta-thalassemie door minder van de respectievelijke globines te maken ontstaan andere globine combinaties
 - Minder efficiënte zuurstof uitwisseling
 - Kleinere RBC
 - Snellere afbraak RBC
 - Meer aanmaak RBC
- Milde vormen (alfa-thalassemie "trait", beta-thalassemie "trait"): microcytose, beperkte anemie
- Enstigere vormen:
 - Hemolyse, diepere anemie
 - Hepatosplenomegalie
 - Beta-thalassemie: Eventueel extramedullaire hematopoëse met skeletdeformaties



Thalassemie

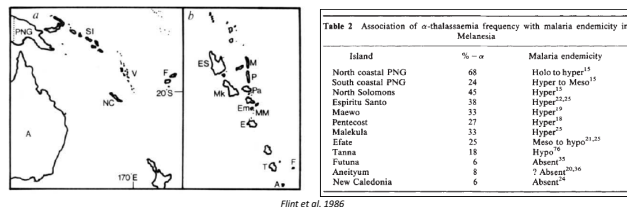
- Door minder van de respectievelijke globines te maken ontstaan andere globine combinaties
 - Minder efficiënte zuurstof uitwisseling
 - Kleinere RBC
 - Snellere afbraak RBC
 - Meer aanmaak RBC
- Milde vormen (alfa-thalassemie "trait", beta-thalassemie "trait"): microcytose, beperkte anemie
- Enstigere vormen:
 - Hemolyse, diepere anemie
 - Hepatosplenomegalie
 - Beta-thalassemie: Eventueel extramedullaire hematopoëse met skeletdeformaties



Bougulita et al. 2015

Thalassemie en malaria

- Veel overlap tussen voorkomen thalassemie en malaria
- Zelfs erg lokale verschillen/overeenkomsten:
 - Van NW -> ZO in Melanesië afname alfa-thalassemie en malaria.
 - Dergelijke correlatie wordt niet gezien voor andere genetische polymorfismen in die regio
 - Soortgelijk onderzoek / resultaten voor beta-thalassemie in Melanesië (Hill et al 1988) en thalassemie algemeen in Sardinië (Siniscalco et al. 1961)
- Natuurlijke selectie voor protectieve effecten?



Flint et al. 1986

Alfa-Thalassemie en malaria

- Vooral studies in kinderen
 - Taylor et al. 2012
 - Systematic review (1950-2011)
 - OR ernstige malaria: 0,63-0,83
 - Opoku-Okrah et al. 2014
 - 732 kinderen met malaria. Normocytair vs alfa-thalassemie.
 - Alfa-thalassemie: minder hoge parasitaemie
 - Mpimbaza et al. 2018
 - 325 case (ernstige malaria) – controls (geen malaria / ongecompliceerde malaria)
 - Alfa-thalassemie beschermd tegen ernstige malaria bij malariapatienten
- Volwassenen:
 - Purohit et al. 2023 (abstract)
 - Minder alfa-thalassemie bij ernstige malaria

Alfa-Thalassemie en malaria

- Alfa-thalassemie met **sikkelcel-Hb**:
 - Mpimbaza et al. En Purohit et al. : beschermend effect verdwijnt
 - Lopera-Mesa et al. 2015
 - Cohort van 1543 kinderen
 - Contact zorgverlener wanneer tekens van malaria -> diagnostiek
 - Bij aanwezigheid HbS, beschermend effect van alfa-thalassemie weg
- Onduidelijkheden, te weinig data:
 - Beschermd alfa-thalassemie ook tegen het oplopen van malaria?
 - Is er meer asymptomatisch dragerschap bij alfa-thalassemie?

Beta-Thalassemia en malaria

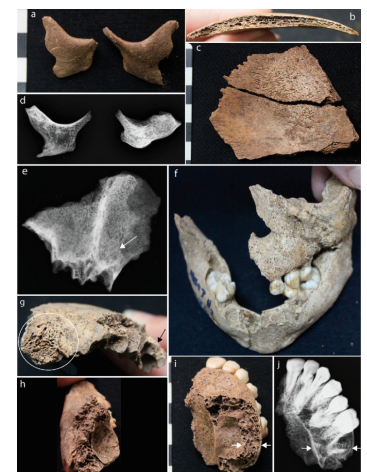
- "beta-Thalassemia"[Mesh] OR beta-thalassemia OR Microcytemia, beta Type OR Microcytemias, beta Type OR Type Microcytemia, beta OR Type Microcytemias, beta OR beta Type Microcytemia OR beta Type Microcytemias OR beta Thalassemia OR Thalassemia, beta OR Thalassemias, beta OR beta Thalassemias OR Thalassemia, beta Type OR Thalassemias, beta Type OR Type Thalassemia, beta OR Type Thalassemias, beta OR beta Type Thalassemia OR beta Type Thalassemias OR beta-thalassaemia OR beta-thalassaemias AND "Malaria"[Mesh] OR Malaria OR Infections, Plasmodium OR Infection, Plasmodium OR Plasmodium Infection OR Remittent Fever OR Fever, Remittent OR Marsh Fever OR Fever, Marsh OR Plasmodium Infections OR Paludism OR Plasmodium*
- 1 studie: Willcox et al. 1983.
 - Case control studie ongecompliceerde en ernstige malaria vs gezonde mensen in Liberia
 - 30 beta-thalassemie trait patienten
 - OR heterozygote beta-thalassemie voor het krijgen van malaria tov normaal Hb: 0,48 (0,32-0,74)
 - OR heterozygote beta-thalassemie voor het krijgen van ernstige malaria tov normaal Hb: 0,5 (NS)

Conclusie

- Thalassemie beschermd waarschijnlijk tegen het krijgen van ernstige malaria in malaria-patienten.
- Onduidelijkheid over het krijgen van malaria, asymptomatisch dragerschap, gametocytose, ...
- Casus van deze presentatie: combinatie van malaronegebruik en alfa-thalassemie?

Thalassemie en malaria

- Archeologische studies: "early agriculture-malaria-thalassemia" hypothese (o.a. Angel et al)
 - Vanaf neolithische periode toename tekens thalassemie in Griekenland
 - Vooraf in moerasgebieden waar op basis van ecologische en klimatologische gegevens waarschijnlijk malaria voorkwam
 - Valt samen met eerste boeren 7000 BC
 - Gebruik drassig land
 - Tevens gelijklopende fluctuering in malaria incidentie en frequentie thalassemie over verschillende latere tijdperken in Griekenland
 - Conclusie:
 - Thalassemie waarschijnlijk geselecteerd i.v.m. bescherming tegen malaria
 - Malaria waarschijnlijk vanuit Oost-Europa via vroege boeren naar Zuid-Europa verspreid.



Vlok et al. 2021