

Uw diagnose?

dr. E. Nur¹, dr. E.J. van Beers², prof. dr. B.J. Biemond¹

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:368-9)

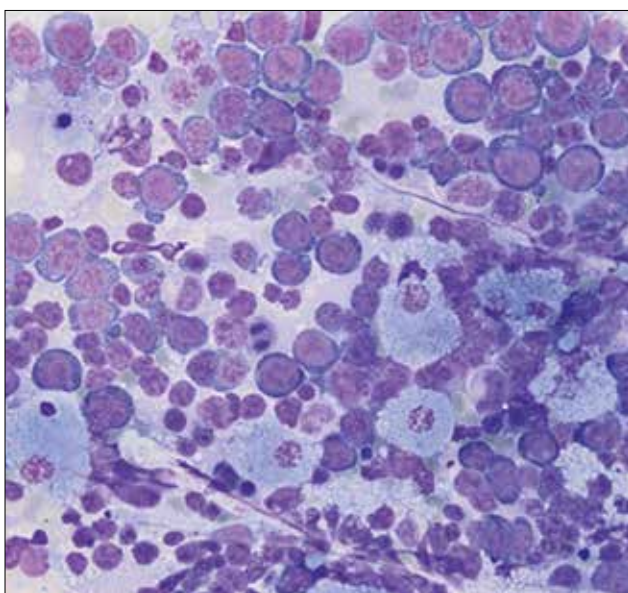
CASUS

Een 27-jarige man, bekend met bèta-thalassemie intermedia (niet-transfusie-afhankelijke thalassemie) werd opgenomen met een symptomatische anemie met een hemoglobine (Hb) van 1,9 mmol/l (normaal 8,5-10,5) bij koorts na terugkomst uit Ghana. De rest van het bloedbeeld was normaal en er was geen sprake van toename van hemolyse; zijn reticulocyten waren $40,4 \times 10^9/l$ (normaal 25-100). Patiënt had eerder Hb-waarden van 6,0-6,5 mmol/l. Uitgebreide diagnostiek naar infectieuze oorzaken leverde geen verklaring op. Onderzoek van het beenmerg liet veel pseudo-Gaucher-cellen zien. Differentiaaldiagnostisch kon dit passen bij de onderliggende thalassemie of een infectie.^{1,2} Zijn koorts verdween en er waren geen lokaliserende klachten, maar de anemie persisteerde. Patiënt werd naar ons centrum verwezen voor verdere diag-

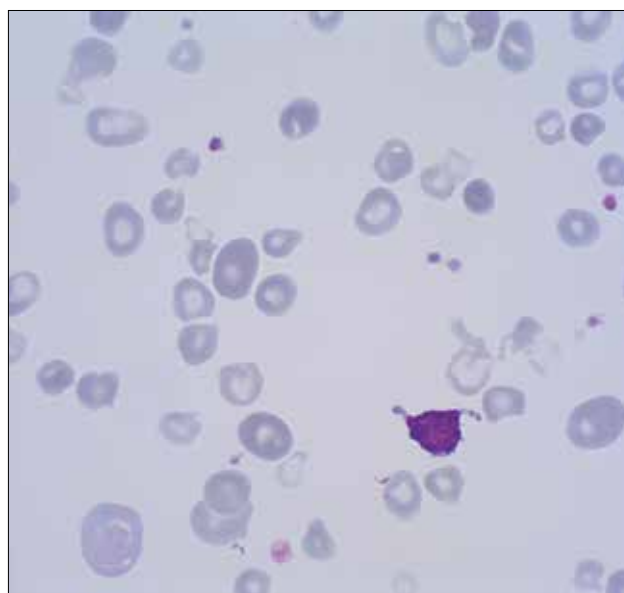
nostiek. Een dubbelfecestest (DFT) liet Giardia-lambliacysten zien. Na een proefbehandeling metronidazol steeg zijn Hb naar 5,3 mmol/l.

Helaas kwam patiënt na een paar goede maanden terug met een Hb van 2,4 mmol/l. Verder bloedonderzoek liet een absoluut reticulocytenaantal zien van $12,4 \times 10^9/l$, trombocyten van $383 \times 10^9/l$ (normaal 150-400), leukocyten van $9,5 \times 10^9/l$ (normaal 4,0-10,5) met een normale differentiatie, LDH 5.790 U/l (normaal <248), bilirubine totaal 32 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 0-17), bilirubine direct 8 $\mu\text{mol/l}$ (normaal 0-7). In verband met de al eerder niet volledig begrepen anemie en beenmergafwijkingen werd een perifere bloeduitstrijk en een nieuw beenmergonderzoek verricht (zie *Figuur 1* en *2*).

WAT IS UW DIAGNOSE?



FIGUUR 1. Beenmerg.



FIGUUR 2. Perifere uitstrijk.

¹hematoloog, afdeling Klinische Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ²hematoloog, Van Creveldkliniek, Centrum voor Benigne Hematologie, Trombose en Hemostase, Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. E. Nur, hematoloog, afdeling Klinische Hematologie, F6-154, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.nr.: 020 566 91 11, e-mailadres: e.nur@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ONTVANGEN 17 JUNI 2019, GEACCEPTEERD 22 JULI 2019.

ANTWOORD

Bij patiënt bleek sprake van een milde foliumzuurdeficiëntie (5,5 nmol/l (normaal 7-39)). Hoewel niet ernstig, kan de combinatie van thalassemie en foliumzuurdeficiëntie leiden tot forse toename in ineffektieve erythropoëse wat een typisch kenmerk is van bèta-thalassemie (*Figuur 1*: sterke toename in erythroïde blasten (85%) in het beenmerg) en intravasculaire afbraak van rode bloedcellen (*Figuur 2*: +++ fragmentocyten).^{3,4} Gezien de ernstige hemolyse met hoog aantal fragmentocyten (*Figuur 2*), werd trombotische microangiopathie (TMA) overwogen. Bij een relatief goede conditie van de patiënt en gebrek aan andere aanwijzingen werd deze diagnose echter weer verworpen.

Een Giardia-infectie kan leiden tot foliumzuurdeficiëntie, meest waarschijnlijk door verstoorde opname vanuit de darmen.^{5,6} Patiënt gebruikte geen foliumzuursuppletie. Aangezien de Giardia-infectie ook beenmergsuppressie had veroorzaakt (reticulocyten tijdens Giardia-infectie: $40,4 \times 10^9/l$), ontstond de foliumzuurdeficiëntie echter pas na het behandelen van de Giardia-infectie. Verhoogd verbruik van foliumzuur na het weer op gang komen van (grotendeels ineffektieve) erythropoëse door het bestrijden van Giardia heeft waarschijnlijk geleid tot de milde foliumzuurdeficiëntie. Na suppletie van oraal foliumzuur steeg zijn Hb naar 6,2 mmol/l. De fragmentocyten waren niet meer zichtbaar en de hemolyseparameters daalden naar waarden passend bij zijn bèta-thalassemie. Gezien de chronische hemolyse bij zijn thalassemie, werd de foliumzuursuppletie voortgezet. De 'sea blue' histiocyten zoals passend bij pseudo-Gaucher-cellen (*Figuur 2*)

waren, in vergelijking met het beenmergonderzoek bij de eerdere anemische episode, afgenomen.

Ineffectieve erythropoëse en hemolyse bij bèta-thalassemie leiden tot verhoogd verbruik van foliumzuur. Verstoorde opname van foliumzuur, bijvoorbeeld door Giardia-infectie, verergert de ineffektieve erythropoëse, hetgeen kan resulteren in ernstigere symptomatische anemie. Gezien het verhoogde verbruik is er bij thalassemie intermedia indicatie voor foliumzuursuppletie.

Trefwoorden: foliumzuurdeficiëntie, ineffektieve erythropoëse, thalassemie

Keywords: folic acid deficiency, ineffective erythropoiesis, thalassaemia

REFERENTIES

1. Sharma P, Khurana N, Singh T. Pseudo-Gaucher cells in Hb E disease and thalassaemia intermedia. *Hematology* 2007;12:457-9.
2. Kahn H, Phelps RG. Pseudogaucher cells in cutaneous Mycobacterium avium intracellulare infection: report of a case. *Am J Dermatopath* 1999;21:51-4.
3. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, et al. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: how will we manage this old disease with new therapies? *Blood Rev* 2018;32:300-11.
4. Bills ND, Koury MJ, Clifford AJ, et al. Ineffective hematopoiesis in folate-deficient mice. *Blood* 1992;79:2273-80.
5. Hjelt K, Paerregaard A, Krasilnikoff PA. Giardiasis: haematological status and the absorption of vitamin B12 and folic acid. *Acta Paediatr* 1992;81:29-34.
6. Ambrose NS, Hutchison S, Tejan J. Folate-deficiency due to Giardiasis. *J Roy Soc Med* 1989;82:48-9.