

DIAGNOSE VAN MALARIA

**Vraag steeds een snelle antigeentest + dikdruppel + trombocyten aan. Vermeld steeds de geografische plaats van de vermoedelijke besmetting.
Neem steeds een EDTA tube af.**

Malaria

Malaria wordt veroorzaakt door de *Plasmodium* parasiet. Vijf verschillende *Plasmodium* spp. kunnen malaria bij de mens verwekken: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* en *Plasmodium knowlesi*. Deze laatste species werd pas recent bij de mens beschreven in Zuid-Oost-Azië. *P. knowlesi* is in het laboratorium moeilijk te onderscheiden van *P. malariae* (7, 8).

De incubatieperiode varieert van 8(10) tot 20 dagen, en kan uitzonderlijk tot maanden duren voor *P. malariae* en *P. vivax* (kan soms pas 8-9 maanden na de besmetting optreden, namelijk *P. vivax hibernans*). *P. vivax* en *P. ovale* kunnen in de lever in een inactieve toestand aanwezig blijven en veel maanden en jaren later reacteren (6, 9). Ook *P. malariae* kan zeer laat (na > 30 jaar) recidiveren (9). Menginfecties komen regelmatig voor (vb. *P. falciparum* met *P. ovale* in de streek van Kinshasa, Congo).

Klinische manifestaties

Ongecompliceerde malaria presenteert zich met eerder aspecifieke symptomen: hoge koorts, 2- (*P. knowlesi*), 3- (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*,) of 4-daagse (*P. malariae*) koorts, hoofdpijn, malaise, spier- en gewrichtspijnen. Soms gaat dit ook gepaard met braken en diarree. Thrombopenie is frequent bij alle vormen van malaria (splenomegalie) maar is het meest uitgesproken bij *P. falciparum* en *P. knowlesi* en in mindere mate bij *P. vivax*. Er wordt dan ook aangeraden steeds een **telling van de trombocyten** uit te voeren. Milde anemie en een voelbare milt zijn mogelijk (4). De ernst van de ziekte is evenredig met de parasitemie (hoogste met *P. falciparum*) en de premunitie. Personen die niet eerder blootgesteld werden aan malaria (reizigers, kinderen), immunogecompromitteerden en zwangere vrouwen zijn meer vatbaar voor ernstige malaria (4). Ernstige malaria met eindorgaan falen, cerebrale malaria en eventueel de dood tot gevolg, komt het meest voor bij malaria door *P. falciparum* en *P. knowlesi*. **De snelle (desnoods presumptieve) identificatie van *P. falciparum* is dan ook van groot belang voor de patiënt.** *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* geven minder frequent aanleiding tot zeer ernstige malaria (6). Personen uit endemische gebieden kunnen wegens de premunitie asymptomatische drager zijn en vertonen soms pas symptomen bij een zeer hoge parasitemie. Personen afkomstig uit endemische gebieden die reeds langer dan 1 jaar in niet-endemische gebieden verblijven verliezen hun premunitie en kunnen opnieuw vatbaar zijn voor ernstige malaria. Het zijn vooral deze reizigers (dikwijls nemen ze geen malariaprofylaxis zoals de overgrote meerderheid van de bewoners in endemische landen) die vatbaar zijn voor malaria bij terugkeer naar hun land van herkomst (7).

Diagnostiek

De bloedname dient onmiddellijk te gebeuren bij vermoeden van malaria, het is niet aangewezen te wachten tot er een koortspiek optreedt (1). Indien het malaria-onderzoek negatief blijkt ondanks een sterk klinisch vermoeden is het aan te raden om de onderzoeken te herhalen om de 8-12 uur, en dit gedurende 48-72 uur (1).

Microscopie

Microscopie blijft de hoeksteen in de diagnostiek van malaria. Een dikdruppel is een geconcentreerd preparaat met een hogere dichtheid aan parasieten (10 tot 25 x) in vergelijking met een bloeduitstrijkje en is dus dit het ideale screeningspreparaat. De rode bloedcellen worden gelyseerd zodat de parasieten beter gevisualiseerd worden. De detectielimiet van een dikdruppel wordt geschat op ongeveer 10-20 parasieten per μL , maar is afhankelijk van de expertise van de microscopist (50/ μL is de koortsgrens bij een persoon zonder premunitie) (9). Een **dikdruppel** kan via een vingerprik gemaakt worden en ook **vanaf de EDTA tube**. Vanaf de EDTA-tube wordt de dikdruppel in het laboratorium gemaakt wat een betere standaardisatie voor gevolg heeft. Het is belangrijk om de dikdruppel vanuit de EDTA tube zo snel mogelijk na afname aan te maken (1). Een **bloeduitstrijkje** is een dun laagje volbloed uitgestreken op een draagglasje (identisch aan het cytologisch uitstrijkje voor hematologisch onderzoek). Het bloed is minder geconcentreerd en dus is de gevoeligheid van het bloeduitstrijkje lager dan de dikdruppel (100-300 parasieten per μL) (9). Een uitstrijkje is dan ook minder geschikt als screeningspreparaat, maar is wel ideaal voor de species-identificatie, de bepaling van de parasitemie omdat de rode bloedcellen intact zijn, en de diagnose van massieve levensbedreigende infecties (*P. falciparum*) (foto1).

Snelle antigeentest

Voor een snelle antigeentest is een bloedname op EDTA noodzakelijk.

De snelle antigeentesten (RDT = *rapid diagnostic test*) worden meer en meer gebruikt in de diagnose van malaria omdat ze enkele interessante voordelen bieden.

- Het resultaat is zeer snel gekend, binnen de 20 minuten.
- Er is geen bijzondere expertise vereist van de uitvoerder.
- Ze zijn zeer betrouwbaar voor de diagnose van *P. falciparum*.

Deze antigeentesten zijn gebaseerd op een immunochromatografische techniek. Meerdere antigenen kunnen opgespoord worden:

- PfHRP2 en Pf-pLDH zijn specifieke antigenen voor de diagnose van *P. falciparum*.
- Pan-pLDH en aldolase zijn niet-specifieke antigenen die bij de verschillende species aanwezig zijn.

Het pfHRP2 antigeen is het meest gevoelige antigeen en sommige van de snelle antigeentesten met dit antigeen benaderen een gevoeligheid van 100% voor *P. falciparum* (2). De gevoeligheid is significant lager bij lagere parasitemieën (< 100/μL). Niet-immune patiënten kunnen reeds symptomatisch zijn bij dergelijke lage parasitemie. De gevoeligheid is ook beduidend minder voor *P. vivax* en is slecht voor *P. malariae*, *P. ovale* en *P. knowlesi* indien de parasitemie < 500/μL. (2)

Het PfHRP2-antigeen is onderhevig aan het prozone-effect. Dit wil zeggen dat bij een zeer hoge parasitemie, de snelst vals-negatief kan zijn. Bij pf-pLDH, pan-pLDH en aldolase is dit fenomeen nog niet beschreven. De snelst is niet geschikt voor de opvolging van de parasitemie na behandeling omdat er geen kwantificatie mogelijk is en omdat het pfHRP2 antigeen enkele weken positief kan blijven. Er is veel minder ervaring met sneltesten en *P. knowlesi* (het is belangrijk om het land van herkomst te vermelden) (8).

Malariaserologie

Malariaserologie (uitgevoerd in het Instituut voor Tropische Geneeskunde) is vooral nuttig voor epidemiologisch onderzoek, maar zelden voor de diagnose van een acute infectie (9). Bij een primo-infectie kan de test nog negatief zijn.

Zwangere vrouwen

Zwangere vrouwen besmet met *P. falciparum* kunnen een vals-negatieve dikdruppel hebben omdat de parasieten sequestreren in de placenta. Het pfHRP2 antigeen is wel aantoonbaar en dus is een snelle antigeentest met dit antigeen hier zeker aangewezen.

Praktisch

Dikdruppels worden in het MCH vanaf de **EDTA-tube** gemaakt. Het volledige proces van aanmaken, drogen, kleuren en microscopie neemt enkele uren in beslag. De snelle antigeentest in het MCH is de SD Malaria P.f./Pan 05FK60 test. Het resultaat kan afgelezen worden na 15 min. Deze test spoort het pfHRP2 en het pan-pLDH antigeen op en kan dus *P. falciparum* onderscheiden van de andere species. De sneltest wordt bij dringende aanvraag ook 's avonds en op zaterdag uitgevoerd. Hiermee kan *P. falciparum* met grote betrouwbaarheid opgespoord worden. Een positief resultaat wordt steeds microscopisch bevestigd, een vals-negatieve pfHRP2 antigeen door prozone effect wordt op die manier ook uitgesloten.

Alle positieve stalen voor malaria worden doorgestuurd naar het nationaal referentiecentrum in het Instituut voor Tropische Geneeskunde te Antwerpen voor confirmatie en definitieve species-identificatie. PCR is de enige techniek die met zekerheid infectie met meerdere *Plasmodium* species kan aantonen en in sommige gevallen ook de exacte species-identificatie kan stellen. Een exacte species-bepaling is belangrijk omdat *P. falciparum* de meest bedreigende species is, die bovendien het meeste resistentie vertoont tegen antimalariamiddelen en dus een aangepaste behandeling vergt. Anderzijds vergen *P. vivax* en *P. ovale* gewoonlijk een nabehandeling met primaquine (enkel beschikbaar in gespecialiseerde centra) om de persisterende leverfase uit te roeien.

Differentiële diagnose

Bij koorts na terugkeer uit de tropen moet uiteraard steeds in eerste instantie aan malaria gedacht worden, maar er zijn nog andere mogelijke oorzaken van koorts: dengue (diagnose via een sneltest op serum), buiktyfus met *Salmonella typhi* en *Salmonella paratyphi*, respiratoire infecties, ... Huidrash, huidulcera en eosinofilie (uitzonderlijk bij protozoaire aandoeningen) zijn geen typische symptomen van malaria (5). Het is belangrijk er bewust van te zijn dat personen uit endemische gebieden asymptomatisch drager kunnen zijn en dat bij deze groep patiënten een positief malaria-onderzoek niet noodzakelijk de oorzaak van de koorts bevestigt. Verdere investigatie naar een niet-malaria oorzaak van de klachten kan aangewezen zijn.

H. Castryck, B. Van Meensel, M. Lontie

Referenties

1. CLSI: Laboratory Diagnosis of Blood-borne Parasitic Diseases; approved Guideline.
2. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. ClinMicrobiol Infect 2013; 19: 408-415.
3. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in endemic settings. ClinMicrobiol Infect 2013; 19: 399-407.
4. UpToDate: Clinical manifestations of malaria.
5. UpToDate: Diagnosis of malaria.
6. UpToDate: Pathogenesis of malaria.
7. Yombiet *al.* Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis. ActaClinBelg 2013; 68: 101-106.
8. Singh B, Daneshvarb C. Human Infections and Detection of *Plasmodium knowlesi*. Clinical Microbiology Reviews 2013; 26: 165-184.
9. Wéry M. ProtozoologieMédicale. De Boeck&Larcier, Bruxelles, 1995.

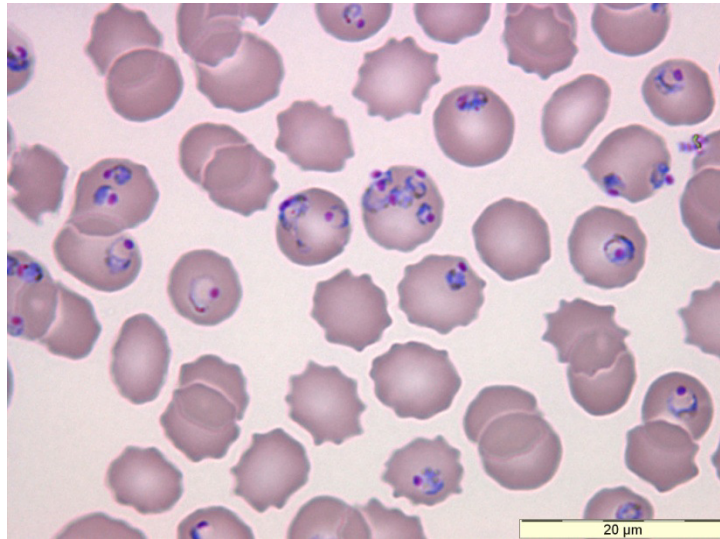


Foto 1. *Plasmodium falciparum*: sterk positief bloeditrijkje met tot vier ringvormen per rode bloedcel (MCH, Leuven).