

EDITORIAL

MALÁRIA CRÔNICA E BRASIL

Primeiramente, deve-se definir o termo malária crônica. No passado, este conceito constituiu um problema, como se viu pelo número injustificado de ex-combatentes que sob este pretexto obtiveram compensação financeira. Malária crônica não significa recidiva, que ocorre após o ataque inicial; tais recidivas podem ocorrer na infecção pelo *Plasmodium falciparum* até dois anos mais tarde, na dependência do estado imunitário do paciente; tal como ocorreu com uma senhora nigeriana que, em Londres, desenvolveu malária falciparum aguda no 8º mês após ter deixado a Nigéria. Nas infecções pelo *Plasmodium vivax* e pelo *Plasmodium ovale* usualmente a recidiva surge dentro de dois anos, havendo exemplo de até cinco anos e com o *Plasmodium malariae* após décadas. Por isso, esta última espécie aparece com maior freqüência nos relatos de malária por transfusão. Em algumas partes do mundo são comuns as recidivas de malária vivax, mesmo após tratamento adequado com 8-aminoquinolininas.

Neste editorial, o termo malária crônica é usado para indicar as síndromes que ocorrem em pacientes residentes em áreas endêmicas com alta transmissão de esporozoitos. Nesta situação o sistema imune dos habitantes está sendo desafiado constantemente pelos plasmódios. Por exemplo em Gâmbia, no oeste da África, acredita-se que este desafio ocorre com freqüência semanal¹². É possível que tal situação possa ser encontrada em áreas remotas da Amazônia Brasileira, mas usualmente os índices de transmissão são baixos¹⁰. As quatro síndromes mais comuns da malária crônica foram inicialmente descritas na África.

Certamente, a síndrome mais freqüente quando há transmissão intensa de malária ocorre em crianças, na fase de crescimento, e manifesta-se por anemia crônica e falta de desenvolvimento^{15 19}. Trabalhando com uma coorte de tais crianças o autor impressionou-se pela freqüência de parasitemias relativamente altas sem sintomatologia. Evidentemente, as crianças de Gâmbia desenvolveram precocemente algum grau de imunidade embora esta demore anos para tornar-se sólida. O motivo desta imunidade retardar a aparecer não está claro, embora muitas hipóteses procurem explicá-lo. Em tais focos holoendêmicos a sintomatologia de malária em adulto somente se manifesta quando se usam mal os medicamentos antimaláricos reduzindo a premunição ou nas mulheres, no último trimestre da gravidez, devido perda de gammaglobulinas através da placenta, conforme ocorre nos nigerianos acima mencionados. Os mecanismos da anemia crô-

CHRONIC MALARIA AND BRAZIL

First one must define the term chronic malaria. This concept has been a problem in the past as evidenced by the number of allied ex-service men who got unjustified financial compensation under this title. By chronic malaria one does not mean relapse that occurs after the initial attack. Such relapses can occur in *Plasmodium falciparum* up to two years later depending on the immune status of the patient; as evidenced by a Nigerian lady who developed acute falciparum malaria in the eighth month of pregnancy 22 months after leaving Nigeria for London. *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* usually relapse within two years but relapse is documented up to five years and relapses in *Plasmodium malariae* infections are known to occur after decades. For this reason the latter species figures prominently in reports of transfusion malaria. In some parts of the world such as New Guinea relapse of vivax malaria, even after adequate 8 Aminoquinoline therapy, is common.

However the term chronic malaria in this title is used to denote syndromes occurring in patients resident in areas of relatively high sporozoite transmission. Here plasmodial challenge of the immune system of inhabitants is a constant feature of their lives. For example in Gambia West Africa such challenge is thought to occur on a weekly basis¹². Such transmission intensity is possible in remote parts of Amazonian Brazil although usually transmission rates are low¹⁰. It is in Africa where the four common chronic malaria syndromes were initially described.

Certainly the commonest syndrome of such intense malaria transmission is in growing children and manifest by a chronic anaemia and failure to thrive^{15 19}. Working with a cohort of such children the author was impressed by the frequency of relatively high parasitaemia without symptoms. Evidently the young Gambian child develops some degree of immunity early in life although this takes years to become solid. Why such immunity takes years is not clear although there are many hypotheses. In such a holoendemic focus clinical malaria in adults is only seen if they have been misusing antimalarials and lowered their premunition or in women in the last trimester of pregnancy due to the gamma globulin drain across the placenta as illustrated by the Nigerian mentioned above. The exact mechanisms of chronic malarial anaemia are still under investigation. One wonders about malaria pigment binding of scarce iron resources as a factor in such anaemia. However the fact that such anaemia can be abolished by adequate regular malaria chemoprophylaxis points to its malarial origin¹².

Two other chronic malarial syndromes are rarely reported in Brazil although relatively common in Equatorial Africa namely quartan nephrosis and

nica na malária ainda estão sendo investigados. Pensa-se que a ligação do pigmento malárico às escassas fontes de ferro, pode ser um fator desta anemia. Contudo, o fato de tal anemia desaparecer com o uso adequado de quimioprofilaxia indica sua origem malárica¹².

Duas outras síndromes da malária crônica raramente descritas no Brasil mas relativamente comuns na África Equatorial são a nefrose quartã e o linfoma de Burkitt. A total ausência de relatos de síndrome nefrótica associada ao *P. malariae* no Brasil contrasta com a abundância de descrições na África¹⁴. O controle mencionado por Giglioli com borrifação de DDT residual é citado freqüentemente¹¹. A dúvida a respeito desta interpretação é que a queda na prevalência da nefropatia nas Guianas também coincidiu com o incremento do uso da penicilina, o qual reduziria a nefrite induzida pelos estreptococos. Estas entidades renais não são bem diferenciadas pelos malariolistas naquelas publicações. Todavia, deve ser relembrado que no Brasil são relativamente raras as referências sobre malária quartã e não se descreveu nenhuma área onde o *P. malariae* seja o parasita dominante, conforme descrito no Peru por Sulzer e cols²⁰. A lesão renal persistente causada pelo *P. falciparum* está bem documentada embora seja ocorrência rara². A situação a respeito do tumor de Burkitt no Brasil não é clara, devido à ausência de adequado registro de câncer. Como se sabe, pequena proporção de tumores na infância, mesmo em climas temperados apresenta as características deste linfoma maligno freqüente em crianças africanas⁷. Contudo, não parece ser um tumor freqüente em Belém, Manaus ou Porto Velho, cidades para onde drenam áreas malarígenas. Talvez a intensidade da transmissão da malária simplesmente não seja suficiente para estimular esta rara manifestação da infecção pelo vírus de Epstein Barr (VEB). A capacidade da malária de roedores induzir linfomas por vírus em modelos animais está bem documentada²².

O linfoma de células B de Burkitt mostra translocações de cromossomos e uma hipótese seria que o *P. falciparum* facilitaria este processo sob o estímulo do VEB. Uma segunda hipótese seria que a malária diminui a habilidade dos hospedeiros de controlar o crescimento das células B imortalizadas de VEB uma vez formadas¹². Qualquer que seja a explicação, há necessidade de descrições confiáveis sobre linfomas tipo Burkitt na Amazônia.

A última síndrome de malária crônica que consideraremos existe na Amazônia Brasileira; é a chamada síndrome de esplenomegalia tropical ou como está sendo chamada, esplenomegalia malária hiper-reativa (EMH)⁶. Esta síndrome tem sido descrita em populações indígenas amazonenses no Parque Nacional do Xingu³ e em habitantes do rio Ituxi¹. Recentemente, na Venezuela, a síndrome foi assinalada nos índios Yanomani que vivem na fronteira com o Brasil, o que significa que certamente existe também nos Yanomani no Brasil²¹. Felizmente a situação da EMH foi recentemente revista por Crane⁸, que tanto tem contribuído para nosso conhecimento

Burkitts lymphoma. The total absence of reports from Brazil of the nephrotic syndrome associated with *P. malariae* is strange in relation to the wealth of reports from Africa¹⁴ and Guyana, especially as Giglioli's control with residual DDT spraying is frequently cited¹¹. The snag with his interpretation is that the fall in renal disease in Guyana also coincided with widespread penicillin use which would reduce streptococcal induced nephritis. These renal entities are not well differentiated in these papers by a malariolologist. However it must be remembered that reports of quartan malaria in Brazil are relatively rare and no area such as that described by Sulzer et al²⁰ in Peru where *P. malariae* was the dominant parasite has been described. Persistent renal damage after *P. falciparum* is documented but is a relative rare event².

The situation regarding Burkitt's tumour in Brazil is not clear due to the absence of a competent cancer registry. As is known a small proportion of childhood tumours even in temperate climates have the characteristics of this common malignant lymphoma of African children⁷. However it does not seem to be a common tumour in Belém, Manaus or Porto Velho cities draining malarious areas. Perhaps the intensity of malaria transmission is simply not sufficient to stimulate this unusual manifestation of Epstein Barr virus (EBV) infection. The capacity of rodent malaria to induce viral lymphomas in animal models is well documented²².

The B cell lymphoma of Burkitt shows chromosomal translocations and one hypothesis is that *P. falciparum* facilitates this process under EBV stimulation. A second hypothesis is that malaria impairs the host's ability to control the growth of EBV immortalized B cells once they have been formed¹². Whatever the explanation there is a need for reliable recording of Burkitt type lymphomas in Amazonas.

The final chronic malaria syndrome we will consider does exist in Amazonian Brazil namely the tropical splenomegaly syndrome or as it is now known hyperreactive malarious splenomegaly (HMS)⁶. This syndrome has been reported in indigenous Amazonian populations in the Xingu National Park³ and settlers along the Ituxi river¹. Recently a Venezuelan report of the syndrome present in Yanomani Indians living on the Brazilian border implies that it must be present in the Yanomani in Brazil²¹. Fortunately the situation regarding HMS has been reviewed recently by Crane⁸ who has contributed so much to our understanding of this curious manifestation of chronic malaria. HMS is defined as a patient with hepatosplenomegaly, raised IgM globulins and hepatic sinusoidal lymphocytosis who has high antimalarial immunofluorescent antibody titres. Usually all these abnormalities resolve with prolonged antimalarial therapy. Crane⁸ furnishes a map showing the syndrome has been recorded in malarious areas throughout the tropics although its frequency is very variable. This may be partly explained by the genetic constitutional factors influencing its development. HMS in the upper Watut valley of New Guinea has a significant association with HLA DR 2 antigen⁴. Familial association has been recognised in

desta curiosa manifestação de malária crônica. Considera-se que um paciente tem EMH quando houver hepatosplenomegalia, elevação de globulinas IgM e linfocitose hepática reacional com altos títulos de anticorpos imunofluorescentes antimaláricos. Geralmente todas estas anormalidades resolvem com prolongada terapêutica antimalária. Crane⁸ apresenta um mapa mostrando que a síndrome tem sido assinalada em áreas malarígenas, em todas as regiões tropicais, ainda que sua freqüência seja variável. Isto pode ser parcialmente explicado por fatores genéticos constitucionais influenciando seu desenvolvimento. Na parte superior do vale Watut, na Nova Guiné, a EMH apresenta associação significativa com antígeno de histocompatibilidade DR2⁴. Associação familiar tem sido reconhecida em Uganda²³ e no Brasil¹, mas nenhuma investigação semelhante tem sido feita. Nas séries originais¹⁸ definindo a síndrome, em Uganda, ela era muito mais freqüente nos habitantes da Ruanda originários de área com altitude acima da de transmissão da malária do que nos nativos de Buganda na região de Kampala.

Contudo, ainda não foi possível dissociar uma combinação de desafios de plasmódios, como um fator induzindo desregulação das respostas de linfócitos na EMH. Sabe-se muito pouco a respeito de uma seqüência de desafios com diferentes抗原s do parasita, clínica e experimentalmente, para que se exclua este fator como causa da EMH¹⁷. A prevalência dos quatro parasitas da malária humana varia muito nas diferentes áreas malarígenas. Por exemplo, a descrição inicial de uma associação com o *P. malariae* em Uganda não foi refutada¹⁸. Ele é um parasita comum em Uganda¹³. Em Nova Guiné⁹ e Uganda²⁴ há evidência de que o *P. falciparum* esteja implicado. Muitos aspectos desta síndrome devem ser esclarecidos. Por exemplo, a freqüência da fibrose portal¹⁶, sua relação com a etiologia malária e subsequente hipertensão portal não está esclarecida. Até que ponto isto explicaria a hipertensão portal idiopática nos trópicos⁵? Experimentalmente, não tem sido possível produzir em animais nem a fibrose portal nem a cirrose na infecção malária crônica. Contudo, em vista da freqüência da associação da EMH e cirrose esta possibilidade não pode ser inteiramente afastada. A multiplicidade de vírus da hepatite recentemente descritos torna tal hipótese ainda mais difícil de ser comprovada.

A EMH não é um diagnóstico raro em nosso hospital em Brasília. Convém coletarmos nossos dados clínicos com cuidado na esperança de que o Brasil possa fazer contribuições para ajudar nossa compreensão desta síndrome rara da malária crônica, visto que está se tornando difícil estudá-la na Nova Guiné e África.

REFERENCES

1. Alecrim WD, Alecrim MG, Albuquerque BC, McNeill M, Dourado H, Prata A, Marsden PD. Esplenomegalia Tropical no Rio Ituxi, Amazonas, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 24 (supl. 6): 54-57, 1982.
2. Anonymous. Quartan malarial nephropathy. *The Lancet* 1: 1167-1168, 1972.
3. Baruzzi RG, Franco LJ, Jardim JR, Masuda A, Naspitz C, Paiva ER, Ferreira-Novo N. The association between splenomegaly and malaria in Indians from the Alto Xingu, Central Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18: 322-348, 1976.
4. Bhatia KK, Crane GC. HLA and tropical splenomegaly syndrome in the upper Watut valley of Papua New Guinea. *Human Immunology* 13: 235-242, 1985.
5. Boyer JL, Sen Gupta KP, Biswas SK, Pal NC, Basu Mallick KC, Iber FL, Basu AK. Idiopathic portal hypertension; comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extra hepatic portal vein obstruction. *Annals of Internal Medicine* 66: 41-68, 1967.
6. Bryceson A, Fakunle YM, Fleming AF, Crane G, Hutt MSR, De Cock KM, Greenwood BM, Marsden PD, Rees P. Malaria and splenomegaly. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77: 879, 1983.
7. Burkitt DP. Burkitt's Lymphoma. In: Burkitt DP, Wright DH (ed) *Livingstone*, Edinburg London, 1970.

Uganda²³ and Brazil¹ but no similar investigations have been done. In the original series¹⁸ defining the syndrome in Uganda it was much commoner in Ruandans of an origin above the malarial transmission altitude than it was in native Bugandans of the Kampala region.

However it still has not been possible to discount a combination of plasmodial challenges as a factor inducing disregulation of lymphocyte responses in HMS. Too little is known of such sequential challenge with different parasite antigens both clinically and experimentally to discount this factor as unimportant in the causation of HMS¹⁷. Prevalence of the four malaria parasites of man varies widely in different malarious areas. For example the early report of an association with *P. malariae* in Uganda has not been refuted¹⁸. It is a common parasite in Uganda¹³. In New Guinea⁹ and Uganda²⁴ there is evidence that *P. falciparum* is implicated. Many aspects of this syndrome have to be clarified. For example the frequent presence of portal fibrosis¹⁶, its relation to a malarial aetiology and to subsequent portal hypertension is unclear. To what extent does this explain idiopathic portal hypertension in the tropics?⁵ It has not been possible experimentally to produce either portal fibrosis or cirrhosis in chronic malaria infections in animals. However in view of the frequency of the association of HMS and cirrhosis this possibility cannot be entirely discounted. The multiplicity of recently discovered hepatitis viruses renders such a hypothesis even more difficult to verify.

HMS is not an uncommon diagnosis in our hospital in Brasília. It behoves us to collect our clinical data with care in the hope that Brazil can make further contributions to our understanding of this unusual syndrome of chronic malaria since it is becoming difficult to study in New Guinea and Africa.

8. Crane GC. Hyperreactive malarious splenomegaly (Tropical splenomegaly syndrome). *Parasitology Today* 2: 4-9, 1986.
9. Crane GG, Pryor DS. Malaria and the tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 65: 315-324, 1971.
10. Draper CC, Marsden PD, Prata A, Dourado HV, Bina JC. A parasitological and serological malaria survey in Amazonas, 1971. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 7: 231-235, 1973.
11. Gigliogi G. Changes in the pattern of mortality following the eradication of hyperendemic malaria from a highly susceptible community. *Bulletin of the World Health Organization* 46: 181-202, 1972.
12. Greenwood BM. Asymptomatic malaria infections, do they matter? *Parasitology Today* 3: 206-214, 1987.
13. Jelliffe EFP. The prevalence of *Plasmodium malariae* in a Baganda community in Uganda. *Tropical and Geographical Medicine* 19: 15-30, 1967.
14. Kibukamusoke JA. Nephrotic syndrome of Quartan malaria. Edward Arnold, London, 1973.
15. Marsden PD. The Sukuta Project. A longitudinal study of health in Gambian children from birth to 18 months of age. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 58: 455-489, 1964.
16. Marsden PD, Connor DH. Portal fibrosis and splenomegaly. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 62: 568, 1968.
17. Marsden PD, Crane GG. The tropical splenomegaly syndrome. A current appraisal. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 18: 54-70, 1976.
18. Marsden PD, Hutt MS, Wilks NE, Voller A, Blackman V, Shah KK, Connor DH, Hamilton PJS, Banwell JG, Lunn HF. An investigation of tropical splenomegaly at Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *British Medical Journal* 5427: 89-92, 1965.
19. Marsden PD, Marsden SA. A pattern of weight gain in Gambian babies during the first 18 months of life. *The Journal of Tropical Pediatrics and African Child Health* 10: 89-99, 1965.
20. Sulzer AJ, Cantella R, Colichon A, Gleason NN, Walls KW. A focus of hyperendemic *Plasmodium malariae*, *P. vivax* with no *P. falciparum* in a primitive population in the Peruvian Amazon jungle. *Bulletin of the World Health Organization* 52: 273-278, 1975.
21. Torres JR, Noya OG, Mondolfi AG, Peceño C, Botto CA. Hyperreactive malarial splenomegaly in Venezuela. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 39: 11-14, 1988.
22. Wedderburn N. Effect of concurrent malarial infection on development of virus induced lymphoma in Balb/c mice. *The Lancet* 2: 1114-1116, 1970.
23. Ziegler JL, Stuiver PC. Tropical splenomegaly syndrome in a Rwandan Kindred in Uganda. *British Medical Journal* 3: 79-82, 1972.
24. Ziegler JL, Voller A, Ponnudurai T. Malarial antibodies in tropical splenomegaly syndrome in Uganda. *Tropical and Geographical Medicine* 25: 282-285, 1973.

Philip Davis Marsden
Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição
Universidade de Brasília