

## EDITORIAL

### ANEMIA DA ESPLENOMEGALIA MALÁRICA HIPERREATIVA

A anemia da malária é devido primariamente à destruição dos eritrócitos parasitados, ainda que em boa parte resulte de outras consequências da infecção aguda - o aumento esplênico e a ativação dos macrófagos encurta a sobrevivência das células não infectadas, e a resposta medular está deprimida pelo fator de necrose tumoral (FNT) - induzida por hipoplasia ou displasia eritróide<sup>4</sup>. Em contraste, a anemia crônica da esplenomegalia malárica hiperreativa (EMH)<sup>1</sup> junto com a leucopenia e a trombocitopenia concomitantes, parecem ser devido primariamente à presença de um baço aumentado *per se*<sup>21</sup>.

Aceita-se correntemente que a EMH se origina como resultado de falha de regulação da célula T na resposta do anticorpo ao estímulo antigênico da malária recorrente, embora o mecanismo exato do distúrbio a nível celular ainda não tenha sido definido<sup>2</sup>. A consequência é a superprodução de IgM<sup>13</sup> e em menor extensão de IgG<sup>11</sup>, com elevação desproporcional de ambos os níveis de anticorpos antimaláricos IgG e IgM. A concentração total de IgM no soro eleva-se muito, havendo presença de complexos imunoglobulínicos circulantes de alto peso molecular, com aumento persistente e frequentemente progressivo do baço, acompanhado das alterações hematológicas de hipersplenismo<sup>21</sup>. Contudo, a aquisição de imunidade à malária está prejudicada. Assim, quando a síndrome está bem desenvolvida (usualmente na segunda década da vida) a parasitemia malárica é rara e de baixa intensidade, e a sintomatologia é extremamente infrequente.

Em indivíduos com EMH, a passagem das hemácias através da polpa vermelha esplênica, grandemente expandida, as expõe a dificuldades metabólicas ambientais, de baixa concentração de oxigênio e glicose, por até uma hora<sup>21</sup>. Algumas hemácias normais sucumbem a esta tensão. Em geral, quanto maior a esplenomegalia, maiores o retardo, as dificuldades metabólicas e a proporção de eritrócitos destruídos e menor a sobrevivência das

### THE ANAEMIA OF HYPERREACTIVE MALARIOUS SPLENOMEGALY

The anaemia of malaria is due primarily to the destruction of parasitized red cells, although significant contributions result from other consequences of the acute infection - splenic enlargement and macrophage activation shorten the survival of uninfected cells, and the marrow response is depressed by tumour necrosis factor (TNF)-induced erythroid hypoplasia or dysplasia<sup>4</sup>. By contrast, the chronic anaemia of hyperreactive malarious splenomegaly (HMS)<sup>1</sup>, together with the common accompaniments of leucopenia and thrombocytopenia, appears due primarily to the presence of an enlarged spleen *per se*<sup>21</sup>.

It is currently believed that HMS arises as a result of failure of T cell regulation of the antibody response to the antigenic stimulation of recurrent malaria, though the precise disturbance at a cellular level has yet to be clearly defined<sup>2</sup>. The consequence is overproduction of IgM<sup>13</sup> and to a lesser extent of IgG<sup>11</sup>, with disproportionate elevation of both IgG and IgM antimalarial antibody levels<sup>5</sup>. Total serum IgM concentrations are grossly elevated<sup>7, 25</sup>, circulating high molecular weight immunoglobulin complexes are present\*, persistent and often progressive splenic enlargement occurs, accompanied by the haematological features of hypersplenism<sup>21</sup>. However, the acquisition of immunity to malaria is unimpaired. So, by the time that the syndrome is fully developed (usually in the second decade of life), malarial parasitaemia is infrequent and low in density, and clinical malaria is extremely uncommon<sup>8</sup>.

In subjects with HMS, the passage of red cells through the greatly expanded red pulp of the spleen exposes them to a metabolically stressful environment, low in oxygen and glucose content, for up to 1 hour<sup>21</sup>. To these stresses some normal red cells will succumb. In general the bigger the spleen the longer the delay, the greater the metabolic stresses, the higher the proportion of red cells that are destroyed, the shorter the red cell survival and the more severe the anaemia<sup>3</sup>. Destruction may be by disintegration within the spleen with immediate phagocytosis of released contents, but is frequently by phagocytosis of the intact red cell by splenic macrophages<sup>19</sup>.

Address for correspondence: Dr. G. G. Crane, Director, Department of Haematology, Concord Hospital, Concord NSW 2139, Australia.

Recebido para publicação em 18/07/91.

hemácias e mais severa a anemia<sup>3</sup>. A destruição pode ser pela desintegração intra-esplênica com fagocitose imediata dos restos liberados, mas frequentemente é por fagocitose das células vermelhas íntegras pelos macrófagos esplênicos.

Uma segunda consequência da esplenomegalia é a sequestração de grande número de hemácias na polpa vermelha expandida. Até 40% do total das hemácias podem ser removidos da circulação nos casos com grande esplenomegalia. Contudo, na ausência de infiltração medular, em consequência da deficiência de folato ou devido à deficiência de ferro, a medula óssea produz vigorosa resposta compensatória - tão eficiente que frequentemente o aumento na produção de células vermelhas compensa largamente o encurtamento total da sobrevivência de hemácias, e mesmo a hipersequestração<sup>21</sup>.

O terceiro fator, frequentemente o mais importante, é a hemodiluição. Há expansão do volume plasmático, como ocorre na esplenomegalia de qualquer causa, nas derivações arteriovenosas e na fase final da gravidez. Como em todas estas condições há semelhantes distúrbios hemodinâmicos, o mecanismo, ainda desconhecido, pode ser semelhante<sup>21</sup>. Contudo, no caso da EMH a expansão do volume plasmático é acentuada pelo efeito oncótico do excesso de IgG e IgM. Tem sido estimado que a superprodução de imunoglobulinas pode alcançar a 70% do total do aumento do volume plasmático.

#### *Episódios hemolíticos agudos na EMH*

Em alguns pacientes episódios súbitos de severa anemia podem superimpor-se ao estado hemolítico crônico compensado. Tais episódios foram inicialmente descritos na associação de gravidez e grande esplenomegalia<sup>16</sup>, mas eles não se limitam à gravidez e puerpério<sup>2</sup> e nem a grande esplenomegalia<sup>14</sup>. Em alguns casos, o episódio tem sido precedido por doença febril aguda, cuja causa geralmente não se estabelece. A queda da hemoglobina é, indiscutivelmente, devido a grande aceleração da hemólise. Os níveis de hemoglobina podem descer a 3g/dl. ou menos, e tais episódios provavelmente contribuem para a mortalidade da EMH. A transfusão de sangue geralmente produz pouca elevação da hemoglobina, e tem às vezes precipitado a hemoglobinúria aguda. A resposta aos corticosteróides tem sido muito variável - em alguns pacientes a prednisona tem produzido a correção

A second consequence of the splenomegaly is sequestration of a large number of red cells in the expanded red pulp. Up to 40% of the total red cell mass may be effectively removed from the circulation in cases of gross splenomegaly. However, in the absence of marrow infiltration, secondary folate deficiency or complicating iron deficiency, the bone marrow mounts a vigorous compensatory response - so effective that frequently the increase in red cell production largely compensates for the shortened total red cell survival, and even for the hypersequestration<sup>21</sup>.

The third factor, often the major one, is haemodilution. Plasma volume expansion occurs, as it does in splenomegaly of any cause, in arteriovenous shunts and in late pregnancy. Since in all these conditions there are similar haemodynamic disturbances, the mechanism, which is unknown, may be similar<sup>21</sup>. However, in the case of HMS plasma volume expansion is augmented by the oncotic effect of the excessive IgG and IgM. It has been estimated that the immunoglobulin overproduction may account for up to 70% of the total plasma volume increase<sup>12</sup>.

#### *Acute haemolytic episodes in HMS*

In some patients sudden episodes of profound anaemia may be superimposed on this chronic, largely compensated, haemolytic state. Such episodes were first reported in association with pregnancy in subjects with gross splenomegaly<sup>16</sup>, but they are confined neither to pregnancy and the puerperium<sup>2</sup> nor to those with grossly enlarged spleens<sup>15</sup>. In some cases the episode has been preceded by an acute febrile illness, the cause of which could not usually be established. The fall in haemoglobin is unquestionably due to grossly accelerated haemolysis. Haemoglobin levels may fall to 3 g/dl or lower, and such episodes probably contribute to the mortality of HMS<sup>10</sup>. Blood transfusion has generally produced little improvement in haemoglobin, and has on occasion precipitated acute haemoglobinuria. Response to corticosteroids has been very variable - in some patients prednisone has produced a rapid and complete correction of the acute haemolytic state<sup>15</sup>; in others slower and only partial response has been observed, and others have shown no improvement whatever<sup>21</sup>. Prophylactic

rápida e completa do estado hemolítico agudo<sup>14</sup>; em outros a resposta é parcial e mais lenta, e outros não apresentam qualquer melhora<sup>21</sup>. O uso profilático de ácido fólico e de antimaláricos não acelera a recuperação<sup>15</sup>.

Os exames de laboratório não esclarecem a causa a não ser demonstrando sua base hemolítica. Esferocitose ou outras anormalidades diagnósticas das hemácias não ocorrem, e os testes diretos de Coombs geralmente são negativos<sup>21</sup>, ainda que estes não tenham sido repetidos usando-se os reagentes modernos altamente sensíveis e específicos para Coombs. A excelente resposta de alguns pacientes à prednisona sugere uma base auto-imune, mas na ausência de confirmação sorológica isto permanece especulativo<sup>14</sup>. As recentes descrições das "barrier cells" no baço<sup>24</sup>, e a definição de seu papel fundamental modificando o comportamento hemolítico em várias condições infecciosas, fornece um possível mecanismo para a hemólise aguda da EMH o qual deve ser investigado. É possível que a doença febril, que precede o episódio hemolítico agudo, desencadeie o aparecimento das "barrier cells", formação sincicial que acentua a destruição das hemácias pelo mesmo mecanismo que tem sido demonstrado na malária aguda<sup>23</sup>; porém ainda não há investigações relevantes na EMH.

#### *Implicações terapêuticas*

Como a anemia crônica na EMH é devido à esplenomegalia *per se*, sua correção acompanhará a redução do tamanho do baço através da quimioterapia antimalárica prolongada ou da esplenectomia<sup>17 20</sup>. A profilaxia antimalárica produz regressão gradual da esplenomegalia e a redução na superprodução de imunoglobulina, melhora a sobrevivência das hemácias, regride a anemia por diluição e eleva progressivamente os níveis da hemoglobina<sup>6</sup>. A esplenectomia elimina imediatamente o sítio onde as hemácias são lesadas e destruídas e remove o maior local de produção de imunoglobulinas, por isso produz rápida e acentuada melhora dos níveis de hemoglobina e das condições gerais de saúde<sup>17 20</sup>. Apesar dos riscos operatórios e da susceptibilidade adicional às infecções bacterianas e maláricas, a esplenectomia é compatível com uma expectativa normal de vida e pode ser útil quando a profilaxia antimalárica prolongada não for executável.

No controle dos episódios hemolíticos agudos usa-se a transfusão sanguínea, a prednisona e a profilaxia pelo ácido fólico<sup>14 15</sup>. A terapêutica antimalárica é usualmente administrada, embora não

folic acid and antimalarials do not accelerate recovery<sup>14</sup>.

Laboratory tests have not clarified the cause beyond demonstrating its haemolytic basis. Spherocytes or other diagnostic red cell abnormalities do not occur, and direct Coombs' tests have been generally negative<sup>21</sup>; though these have not been repeated using modern highly sensitive and specific Coombs' reagents. The excellent response to prednisone in some patients has suggested an autoimmune basis, but in absence of serological confirmation this remains speculative<sup>15</sup>. The recent descriptions of barrier cells in the spleen<sup>24</sup>, and the definition of their key role in modifying the haemolytic component in various infective conditions, provides a possible mechanism for the acute haemolysis of HMS which warrants investigation. It is possible that the febrile illness preceding the acute haemolytic episode provides the trigger to the appearance of barrier cells, syncytium formation with enhanced red cell destruction by the same mechanism as has been demonstrated in acute malaria<sup>23</sup>; but no relevant investigations in HMS have yet been reported.

#### *Therapeutic implications.*

Since the chronic anaemia of HMS is due to the splenomegaly *per se*, its correction will follow reduction in spleen size by longterm antimalarial chemotherapy<sup>22 26</sup> or splenectomy<sup>17 20</sup>. Antimalarial prophylaxis causes gradual regression of splenomegaly and reduction in immunoglobulin overproduction, red cell survival improves, the dilutional anaemia recedes and haemoglobin levels progressively rise<sup>6</sup>. Splenectomy, by immediately eliminating the site of red cell damage and destruction and removing a major site of immunoglobulin production causes rapid and marked improvement in haemoglobin levels and in general health<sup>17 20</sup>. Despite the operative risks and the additional susceptibility to bacterial and malarial infections, splenectomy is compatible with a normal life expectancy and may still have a role where longterm antimalarial prophylaxis is not practicable<sup>9 18</sup>.

Management of acute haemolytic episodes involves blood transfusion, prednisone and prophylactic folic acid<sup>14 15</sup>. A therapeutic course of antimalarials is usually given, though evidence for

haja evidências de sua eficácia. Para os pacientes de alto risco é preferível a profilaxia pelo uso prolongado de antimaláricos, porque reduzindo o tamanho do baço e prevenindo o potencial desencadeamento da hemólise aguda, pode-se esperar a redução da ocorrência e da severidade desta complicação da EMH, que ameaça a vida.

its effectiveness is lacking. Prevention by longterm antimalarial prophylaxis to high risk patients is preferable, since by reducing spleen size and preventing one potential trigger it might be expected to reduce the occurrence and severity of this life-threatening complication of HMS<sup>10</sup>.

## REFERENCES

1. Bryceson A, Fakunle YM, Fleming AF, Crane G, Hutt MSR, Cock KM, Greenwood BM, Marsden P, Rees P. Malaria and splenomegaly. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77:879, 1983.
2. Crane G. Hyperreactive malarious splenomegaly (tropical splenomegaly syndrome). *Parasitology Today* 2:4-9, 1986.
3. Crane GG. Anaemia in the Upper Watut Valley of Papua New Guinea. *Medical Journal of Australia* 1:101-107, 1973.
4. Crane GG. Malaria and anaemia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24:131-136, 1991.
5. Crane GG, Gardner A, Hudson P, Hudson B, Voller A. Malarial antibodies in tropical splenomegaly syndrome in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 71:308-314, 1977.
6. Crane GG, Hudson BET. The effects of suppressive antimalarial therapy in tropical splenomegaly syndrome in New Guineans. *Papua New Guinea Medical Journal* 16:46-50, 1973.
7. Crane GG, Pitney WR, Hobbs JR, Gunn C. Immunoglobulin levels in the Kaiapit and Upper Watut areas of New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 65:795-807, 1971.
8. 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.
9. Crane GG, Pryor DS, Wells JV. Tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. II. Long term results of splenectomy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 66:733-742, 1972.
10. Crane GG, Wells JV, Hudson P. Tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. I. Natural history. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 66:724-732, 1972.
11. Crane GG, Wells JV, Jones P. The rôle of plasma proteins in chronic expansion of plasma volume in tropical splenomegaly syndrome. II. The metabolism of <sup>131</sup>I-labelled IgG. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 68:473-478, 1974.
12. Crane GG, Wells JV, Jones P. The rôle of plasma proteins in chronic expansion of plasma volume in tropical splenomegaly syndrome. III. The interrelationships of albumin, immunoglobulins and plasma volume. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 69:212-220, 1975.
13. Fakunle YM, Greenwood BM. Metabolism of IgM in the tropical splenomegaly syndrome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 70:346-348, 1976.
14. Fleming AF. Anaemia in pregnancy in tropical Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 83:441-448, 1989.
15. Fleming AF, Allan NC. Severe haemolytic anaemia in pregnancy in Nigerians treated with prednisolone. *British Medical Journal* 4:461-466, 1969.
16. Hamilton PJS, Gebbie DAM, Hutt MSR, Lothe F, Wilks NE. Anaemia in pregnancy associated with "big spleen disease". *British Medical Journal* 2:548-551, 1966.
17. Hamilton PJS, Richmond J, Donaldson GWK, Williams R, Hutt MSR, Lugumba V. Splenectomy in "big spleen disease". *British Medical Journal* 3:823-825, 1967.
18. Hamilton PJS, Stuiver PC, Ziegler JL. Splenectomy in tropical splenomegaly syndrome - a five years follow-up. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 74:230-232, 1971.
19. Pitney WR, Pryor DS, Tait Smith A. Morphological observations on livers and spleens of patients with tropical splenomegaly in New Guinea. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 95:417-422, 1968.
20. Pryor DS. Splenectomy in tropical splenomegaly. *British Medical Journal* 3:825-828, 1967.
21. Pryor DS. The mechanism of anaemia in tropical splenomegaly. *Quarterly Journal of Medicine* 36:337-356, 1967.

22. Watson-Williams EJ, Allan NC. Idiopathic tropical splenomegaly syndrome in Ibadan. *British Medical Journal* 4:793-796, 1968.
23. Weiss L. Mechanisms of splenic control of murine malaria: cellular reactions of the spleen in Lethal (Strain 17XL) *Plasmodium yoelli* malaria in Balb/c mice, and the consequences of pre-infective splenectomy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 41:144-160, 1989.
24. Weiss L. Barrier cells in the spleen. *Immunology Today* 12:24-29, 1991.
25. Wells JV. Serum immunoglobulin levels in tropical splenomegaly syndrome in New Guinea. *Clinical and Experimental Immunology* 3:943-951, 1968.
26. Wood JB, Ziegler JL, Stuver PC, Templeton CJ, Morrow RH, Banyikidde SK. Antimalarial prophylaxis for tropical splenomegaly syndrome in Uganda. *East African Medical Journal* 47:191, 1970.
27. Ziegler JL, Voller A, Ponnudurai T. Malarial antibodies in tropical splenomegaly syndrome in Uganda. *Tropical and Geographical Medicine* 25:282-285, 1973.

G.G. Crane