

Casos Atípicos de Malária *Vivax*

Atypical Cases of Malaria *Vivax*

ISABEL BARROSO AUGUSTO DA SILVA¹
JOSÉ RICARDO DE ARAÚJO²
CLEONARDO AUGUSTO DA SILVA²
MAURÍCIO CARNEIRO³
SIDNEY EMANUEL DOS SANTOS⁴
JOSÉ MARIA DE SOUZA⁵

RESUMO

Apresentações clínicas graves de malária *vivax* são raras. Neste artigo, porém, são relatados três casos atípicos. Casos 1 e 2 desenvolveram insuficiência respiratória aguda e se recuperaram, contudo, o caso 3 apresentou vasculite sistêmica e hemorragia pulmonar, vindo a falecer no sétimo dia de tratamento. Os três casos necessitaram terapia intensiva. Foram realizados exames hematológicos e bioquímicos, parasitemias diárias, radiografias de tórax, quantificação do fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) no dia do diagnóstico (D0) e sete dias após (D7). No caso 3, foram realizados exames para afastar doenças bacterianas e virais. Os três casos evoluíram com gravidade, mesmo após a negatividade da parasitemia e apresentaram trombocitopenia importante no D0. No caso 1, o quadro pulmonar melhorou após oxigenioterapia, restrição hidrossalina e manutenção do balanço hídrico negativo à custa de furosemida endovenosa. No caso 2, indicou-se antibioticoterapia sistêmica devido a suspeita de pneumonia bilateral, mas a paciente somente melhorou com o início do tratamento da malária *vivax*. O caso 3 desenvolveu hemorragia pulmonar grave, apesar das medidas de terapia intensiva, vindo a falecer no D7. O FNT- α alcançou níveis elevados no D0 nos três casos, provavelmente, contribuindo para as apresentações graves. Não foi detectada a mutação -308 na região promotora do gene FNT- α nos casos.

DESCRIPTORIOS

Malária *vivax*. Complicações. Fator de necrose tumoral alfa.

SUMMARY

Severe clinical presentations of *vivax* malaria are rare. However, in this article three atypical cases are reported. Cases 1 and 2 developed acute respiratory insufficiency and recovered from it, case 3 however, presented systemic vasculitis and pulmonary hemorrhage, passing away by the seventh day of treatment. The three cases needed intensive therapy. Hematological and biochemical exams, daily parasitemia, chest x-ray, alpha tumoral necrosis factor quantification (TNF- α) on the diagnosis day (D0) and seven days after (D7) were made. In case 3, exams to discard the possibility of bacterial and viral diseases were made. The three cases severely evolved, even after parasitemia returned negative and they presented important thrombocytopenia on D0. In case 1, the pulmonary picture improved after oxygen therapy, hydro saline restriction and maintenance of negative hydric balance by using endovenous furosemide. In case 2 a systemic antibiotic therapy due to the suspicion of bilateral pneumonia was prescribed but the patient improved only after the beginning of *vivax* malaria treatment. Case 3 developed a severe pulmonary hemorrhage despite intensive therapy measures and passed away by D7. TNF- α reached high levels on D0 on the three cases, probably contributing to the severe presentations. Mutation -308 was not detected on gene TNF- α promoting region on the cases.

DESCRIPTORS

Vivax Malaria. Complications. Alpha tumoral necrosis factor.

- 1 Professora Adjunta IV - Departamento de Medicina Interna/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba – João Pessoa-Paraíba - Brasil.
- 2 Médico - Hospital da UNIMED, Belém, Pará.
- 3 Médico - Hospital Geral de Belém, Belém, Pará.
- 4 Professor Adjunto IV - Laboratório de Genética Humana e Médica/Universidade Federal do Pará.
- 5 Professor Titular – Departamento de Farmacologia e Fisiologia/Faculdade de Ciências Agrárias do Pará.

A malária provocada pelo *Plasmodium vivax* é, reconhecidamente, o tipo benigno da doença, ao contrário da *falciparum* que, na sua grande maioria, é grave. Ultimamente, contudo, vêm sendo relatados apresentações graves de malária *vivax*, caracterizadas por síndrome de angústia respiratória (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 1998; CARLINI *et al.*, 1999; CURLIN *et al.*, 1999; DA SILVA *et al.*, 2003); falência multi-sistêmica (MODEBE e JAIN, 1999); trombocitopenia acompanhada por manifestações hemorrágicas (SILVA *et al.*, 2000); e óbitos (MOURA *et al.*, 2002; DA SILVA *et al.*, 2004).

Estes dois tipos de malária compartilham entre si o aumento do fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), citocina que está presente, principalmente, na resposta imunológica inata ao parasita. Na malária *vivax*, os níveis podem se elevar tanto quanto na malária *falciparum* grave (KARUNAWEEERA *et al.*, 1992). Já outros fenômenos encontrados na malária *falciparum*, como citotoxicidade e hemácias com irregularidades na membrana (“knobs”), que facilitam a aderência às células endoteliais, inexistem na *vivax* (TOSTA e SANTOS-NETO, 1989; CHOUAIB *et al.*, 1991; UDEINYA e AKOGYERAM, 1993; HOMMEL, 1993; MUNIZ-JUNQUEIRA e TOSTA, 1996; DE SOUZA *et al.*, 1997; MILLER *et al.*, 2002).

Em relação ao FNT- α , MCGUIRE *et al.* (1994) observaram que crianças de Gâmbia (África) com malária *falciparum* e a mutação na posição -308 da região promotora do gene, que consiste na troca da guanina pela adenina (G \rightarrow A) neste ponto, apresentavam elevação exacerbada da citocina e risco sete vezes maior para morte ou seqüelas cerebrais, decorrentes da forma grave da doença.

Neste contexto, foram relatados a apresentação clínica, os parâmetros hematológicos e bioquímicos, a dosagem do FNT- α e a tipagem do gene FNT- α na posição -308 (WILSON *et al.*, 1992) em três casos graves de malária causada pelo *P. vivax*, atendidos no período de março a outubro de 2002 em Belém, capital do Pará.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Evandro Chagas, mediante Ofício nº 10 do ano 2000. Os casos apresentados concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e foram analisados no Ambulatório/Laboratório de Ensaio Clínicos em Malária do Instituto Evandro Chagas (ALECM/IEC).

Malaria provoked by *Plasmodium vivax* is, admittedly, the diseases' benign type, contrary to *falciparum* which, in most of the cases, is severe. However, lately there have been reports of severe *vivax* malaria characterized by respiratory distress syndrome (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 1998; CARLINI *et al.*, 1999; CURLIN *et al.*, 1999; DA SILVA *et al.*, 2003); multisystemic collapse (MODEBE and JAIN, 1999); thrombocytopenia accompanied by hemorrhage manifestations (SILVA *et al.*, 2000); and deceases (MOURA *et al.*, 2002; DA SILVA *et al.*, 2004).

These two types of malaria share between them the increase of alpha tumoral necrosis factor (TNF- α), cytosine present, mainly, on the innate immunological response to the parasite. In *vivax* malaria levels may rise as much as in severe *falciparum* malaria (KARUNAWEEERA *et al.*, 1992). On the other hand, other phenomena found in *falciparum* malaria, such as cytotoxicity and red blood cells with membrane irregularities (“knobs”) that facilitate adherence to endothelial cells, does not exist in *vivax* (TOSTA and SANTOS-NETO, 1989; CHOUAIB *et al.*, 1991; UDEINYA and AKOGYERAM, 1993; HOMMEL, 1993; MUNIZ-JUNQUEIRA and TOSTA, 1996; DE SOUZA *et al.*, 1997; MILLER *et al.*, 2002).

Regarding TNF- α , MCGUIRE *et al.* (1994) observed that children from Gambia (Africa) with *falciparum* malaria and mutation -308 -at the gene's promoting region, that consists on the exchange of guanine by adenine (G \rightarrow A) at this point, presented cytosine is extremely high and there is seven times more risk of death or cerebral sequelae resulting from the severe form of the disease.

In this context clinical presentation, hematological and biochemical parameters, TNF- α dosage and TNF-gene typing at position 308 (WILSON *et al.*, 1992) were reported in three severe cases of malaria caused by *P. vivax*, cared for the period of March to October, 2002 in Belém, capital of Pará.

The study was approved by the Ethics on Research Committee from the Evandro Chagas Institute through Bulletin number 10, 2000. Cases presented agreed and signed a Free and Disclosed Consent Term and were analyzed at the Clinical Essays in Malaria Ambulatory/Laboratory at the Evandro Chagas Institute (ALECM/IEC).

RELATO

Caso 1

Mulher, 21 anos, residente e proveniente de Belém, atendida de urgência e internada no início de agosto/2002, com história de febre, cefaléia e mialgias, diariamente, durante 10 dias, acrescidas de vômitos frequentes, colúria, tosse e dispnéia há 24 horas. Referia viagem para região malarígena 12 dias antes da sintomatologia. Apresentava estado geral comprometido, pele e mucosas hipocoradas (++/4), escleróticas icterícas (+/4), pulso com 104 b.p.m., pressão arterial de 90 x 60 mmHg, exame dos aparelhos cardiovascular e respiratório normais, abdômen doloroso difusamente, sem visceromegalias palpáveis.

Medicada com solução glico-fisiológica e sintomáticos. No segundo dia de internamento foi diagnosticada malária por *P. vivax*, com 20.000 parasitas/mm³ de sangue (ANTUÑANO, 1988a,b). Iniciado esquema terapêutico via oral com cloroquina e primaquina durante 7 dias. Havia 23.000 plaquetas/mm³, hemoglobina de 9,4 g/dl, atividade da protrombina de 49%, bilirrubina direta de 1,74 mg/dl, alanino-aminotransferase de 61 UI/ml, FNT-a de 467,22 pg/ml e ausência da mutação -308 GZA.

A parasitemia negativou após 48 horas de tratamento, porém a tosse e a dispnéia aumentaram e se acompanharam de hemoptóicos frequentes e estertores pulmonares subcrepitantes difusos. A radiografia de tórax mostrou infiltrado intersticial pulmonar difuso e bilateral (Figura 1), sendo diagnosticada síndrome de angústia respiratória. Na Unidade de Terapia Intensiva

REPORT

Case 1

A 21 year old woman, residing and born in Belém, treated at the Emergency Room and then admitted by the beginning of August 2002 with a history of daily fever, cephalalgia and myalgia for 10 days, also with frequent vomiting, coluria, coughing and dyspnea for the last 24 hours. She informed of a trip to malarious region 12 days before symptomatology. She presented a compromised general state, pale skin and pale mucosae (++/4), icteric sclerae (+/4), pulse at 104 bpm, blood pressure at 90 x 60 mmHg, cardiovascular and respiratory systems normal after exam, diffuse abdomen pain, no palpable visceromegalies.

She was treated with physiologic glucose and symptomatic. On the second day of admission *P. vivax* malaria was diagnosed, with 20,000 parasites/mm³ of blood (ANTUÑANO, 1988a,b). Oral therapeutic scheme started with chloroquine and primaquine for 7 days. There were 23,000 platelets/mm³, 9,4 g/dl hemoglobin, 49% of prothrombin activity, direct bilirubin of 1.74 mg/dl, alanine-aminotransferase of 61 UI/ml, TNF-a of 467.22 pg/ml and absence of -308 GZA mutation.

The parasitemia was negative after 48 hours of treatment but her cough and dyspnea increased and accompanied by frequent hemoptoic and diffuse subcrepitan pulmonary stertors. A Thorax x-ray showed diffuse and bilateral infiltrated pulmonary interstice (Figure 1) and it was diagnosed as respiratory distress syndrome. In the Intensive Care Unit (ICU) the electrocardiogram showed sinus tachycardia and the

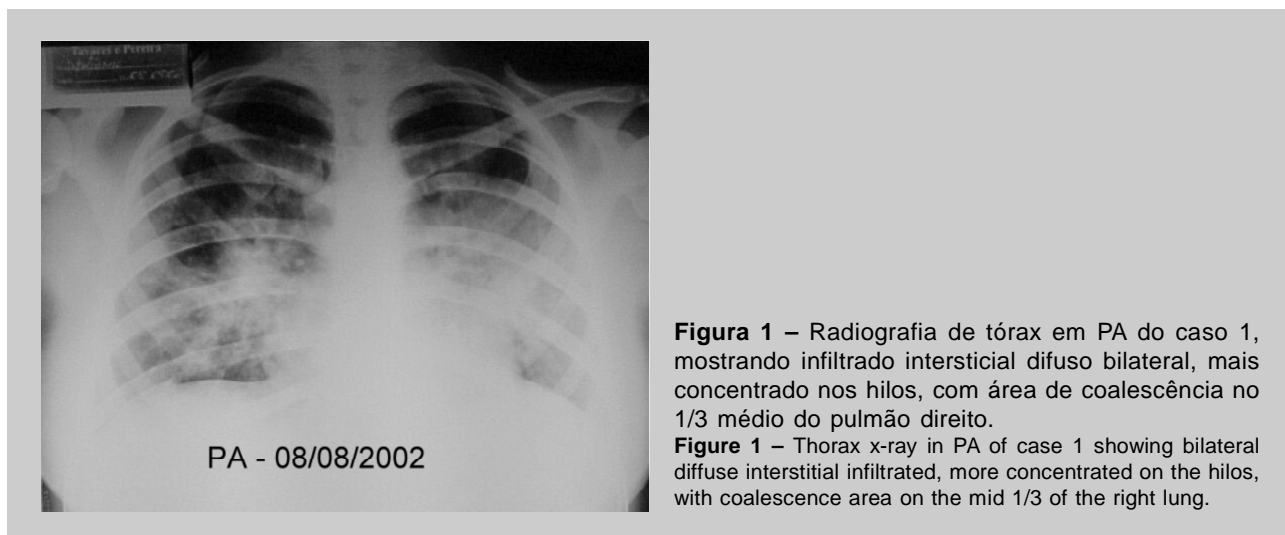


Figura 1 – Radiografia de tórax em PA do caso 1, mostrando infiltrado intersticial difuso bilateral, mais concentrado nos hilos, com área de coalescência no 1/3 médio do pulmão direito.

Figure 1 – Thorax x-ray in PA of case 1 showing bilateral diffuse interstitial infiltrated, more concentrated on the hilos, with coalescence area on the mid 1/3 of the right lung.

(UTI), o eletrocardiograma mostrou taquicardia sinusal e a medida da pressão de oxigênio (PO₂) foi 56 %. Instalada oxigenioterapia contínua, medição da pressão venosa central (PVC), e iniciada restrição hídrica acrescida do uso sistemático de furosemida intravenosa para a manutenção do balanço hídrico negativo (PVC = -4 cm H₂O). Houve melhora gradativa e a paciente recebeu alta da UTI após quatro dias, com tosse e dispnéia leves, parâmetros hematológicos e bioquímicos normais, ausculta pulmonar normal e regressão acentuada dos infiltrados intersticiais pulmonares à radiologia (Figura 2).

Após um mês, a paciente foi avaliada no ALECM/IEC, sem queixas, com estado geral bom e parasitemia negativa.

oxygen pressure (PO₂) was 56%. Continuous oxygen therapy installed, central venous pressure measurement (CVP) and a hydric restriction initiated adding intravenous furosemide systematic use for the maintenance of negative hydric balance (CVP = 4 cm H₂O). There was a continuous improvement and the patient was released from the ICU after 4 days, with a light cough and dyspnea, normal hematological and biochemical parameters, normal pulmonary auscultation and accentuated regression of pulmonary interstitial infiltrated shown on the x-ray (Figure 2).

After one month the patient was evaluated at ALECM/IEC, with no complaints, good general state and negative parasitemia.

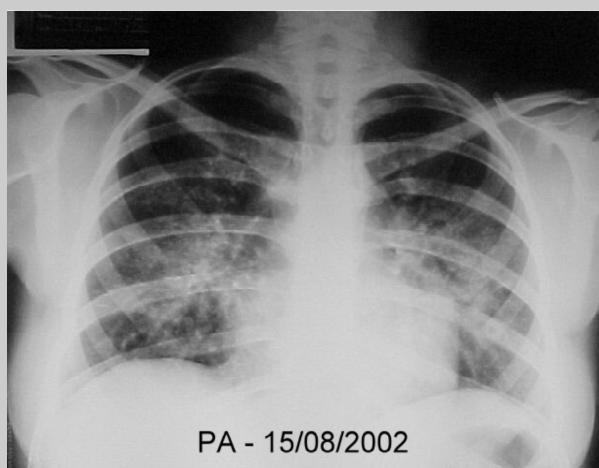


Figura 2 – Radiografia de tórax em PA do caso 1, mostrando infiltrado intersticial comprometendo os hilos e parte das medulares bilateralmente, porém diminuído em relação ao anterior.

Figure 2 – Thorax x-ray on PA of case 1, showing interstitial infiltrate compromising the hilos and bilaterally part of the medullar, but diminishing in relation to the previous,

Caso 2

Mulher, 37 anos, residente em Belém, encontrava-se internada em UTI há quatro dias, com febre, dispnéia intensa, dores torácicas e radiografia de tórax que mostrava infiltrado intersticial bilateral, que levaram a suspeita de pneumonia bilateral. Instituído tratamento com antibiótico por via sistêmica, não sendo observada melhora. Diagnosticada malária por *P. vivax* (7.000 parasitas/mm³ de sangue) e iniciada terapêutica específica conforme esquema já citado.

Tinha história de paroxismos febris há 15 dias, após ter permanecido em região malarígena. À ausculta pulmonar havia estertores crepitantes nos terços médios e bases de ambos hemitórax. As plaquetas, no dia do diagnóstico, estavam em 56.000 células/mm³ de sangue e o FNT-a apresentou nível sérico de 42,96 pg/ml. A mutação -308 GZA estava ausente.

Case 2

A 37 year old woman living in Belém was admitted to the ICU for four days with fever, dyspnea, intense chest pain and chest x-ray showing bilateral infiltrated interstitial which led to suspicion of a bilateral pneumonia. Treatment with antibiotics by via systemic was prescribed and no improvement was noticed. Malaria *P. vivax* was diagnosed (7,000 parasites/mm³ of blood) and specific therapy began according to already mentioned scheme.

She had a history of fever paroxysm for 15 days after being in a malarial region. Crepitant stertors on the mid-third and base on both hemi thoraxes during pulmonary auscultation. On diagnose day, platelets were at 56,000 cells/mm³ of blood and TNF-a presented seric level at 42.96 pg/ml. -308 GZA mutation was absent.

Após 48 horas de tratamento anti-malárico, a paciente melhorou e recebeu alta da UTI para a enfermaria. No quarto dia, apesar da parasitemia ter negativado há 24 horas, referia dispnéia moderada, tosse seca e fraqueza intensa generalizada. Havia estertores subcrepitantes nos terços médios e murmúrio vesicular diminuído nas bases de ambos hemitóraxes. Recebeu alta hospitalar no décimo-primeiro dia de internamento com ausculta pulmonar normal. Ainda referia debilidade física, anorexia, tosse seca e dispnéia moderada, sintomas que melhoraram após 15 dias. Permaneceu em acompanhamento de controle de cura no ALECM/IEC durante seis meses, com lâminas negativas mensalmente, não vindo a apresentar recaída.

Caso 3

Mulher, 59 anos, residente e proveniente de Belém, internada de urgência com febre vespertina, diarreia e vômitos abundantes há uma semana. Diante do diagnóstico de gastroenterocolite, foi iniciado tratamento com ciprofloxacino 500 mg intravenoso de 12/12 horas. Evoluiu com piora, desenvolvendo choque hipovolêmico, sendo transferida para a UTI. Tinha antecedente de *Herpes zoster* na hemiface esquerda há um mês atrás, complicada com celulite infecciosa e tratada com aciclovir e oxacilina durante sete dias, ficando curada.

Na UTI foi instalada PVC e cateterismo vesical para controle da diurese. No dia seguinte, foi diagnosticada malária por *P. vivax* (15.000 parasitas/mm³) e instituído tratamento específico. Evoluiu com dispnéia, sonolência, edema generalizado, hipotensão, taquifigmia, taquipnéia e diminuição do volume urinário. Surgiram lesões do tipo “*livedo reticularis*” e purpúricas disseminadas por todo corpo, como também icterícia de escleróticas e colúria acentuadas. Tinha dor à palpação difusa do abdômen, hepatomegalia difusa e dolorosa, com bordos regulares e superfície lisa. Aparelho respiratório com boa expansibilidade, murmúrio vesicular audível e sem ruídos adventícios em ambos hemitóraxes.

Após controle da pressão arterial através de dopamina, e da volemia central através de hidratação e diurético, houve melhora. Porém, com setenta e duas horas, passou a apresentar tosse com escarros sangüinolentos, manchas violáceas extensas na pele, estertores crepitantes grosseiros nas bases pulmonares e abdômen doloroso difusamente, apesar da parasitemia já ter negativado. Evoluiu com hemoptise importante, insuficiência respiratória aguda e choque hipovolêmico.

After 48 hours of anti-malaria treatment the patient improved and was released from ICU to the infirmary. On the fourth day, despite negative parasitemia for 24 hours, she presented moderate dyspnea, a dry cough and general intense weakness. There were subcrepitant stertors on mid-third and diminished vesicular murmur on the base of both hemi thoraxes. Patient was released from the hospital on the eleventh day of admission with normal pulmonary auscultation. She was still complaining of physical weakness, anorexia, a dry cough and moderate dyspnea that improved after 15 days. She remained on healing follow-up control at ALECM/IEC for six months, with monthly negative laboratory exams with no relapse episode.

Case 3

A 59 year old woman, residing and born in Belém, admitted with vespertine fever, diarrhea and abundant vomit for one week. Due to gastroenterocolitis, a diagnose treatment with intravenous ciprofloxacin 500 mg every 12 hours was initiated. Her conditions worsened, developing hypovolemic shock, being transferred to the ICU. History of *Herpes zoster* on left hemiface a month before, aggravated by infectious cellulite, treated with acyclovir and oxacillin for seven days and she was cured.

At ICU a PVC and vesical catheterization for diuresis control was inserted. On the next day *P. vivax* malaria was diagnosed (15.000 parasites/mm³) and specific treatment was prescribed. It evolved with dyspnea, drowsiness, general edema, hypotension, tachysfigmia, tachipnea and a decreasing of urinary volume. There was “*livedo reticularis*” type and purpuric lesions disseminated all over the body as well as accentuated icteric sclera and coluria. There was diffuse abdomen pain upon examination, diffuse and painful hepatomegaly with regular edges and smooth surface. She displayed a respiratory system with good expanding, audible vesicular murmur and with no adventice noises on both hemi thoraxes.

After blood pressure controlling through dopamine and of central volemia through hydration and diuretic there was an improvement. However, within seventy-two hours there was a cough with blood expectoration, extensive skin violaceous blemishes, rough crepitant stertors at pulmonary bases and diffusively painful abdomen, despite negative parasitemia. It evolved to significant hemoptise, severe respiratory insufficiency and hypovolemic shock. She was incubated and placed on a mechanical ventilator.

Foi entubada e colocada em respirador mecânico. Foram infundidos plasma fresco, concentrado de hemácias e albumina humana, além de ácido aminocapróico e vitamina K, sem sucesso.

A paciente continuou apresentando sangramentos pulmonares pela sonda endotraqueal. Houve suspeita de vasculite auto-imune, sendo solicitados exames específicos (pesquisa de anticorpos antinúcleo e anticitoplasmáticos). No oitavo dia de UTI, ainda entubada, dependente do respirador e de drogas vasoativas, apresentou diurese de 1500 ml/24 horas após infusão de albumina humana intravenosa, manitol e diurético. Manteve picos febris, surgiram lesões vasculares isquêmicas no 1/3 distal da perna, no pé esquerdo e no 3º pododáctilo direito, com pulsos pediosos presentes e simétricos. A saturação de O₂ caiu para 70%, fez hipotensão e hipertermia intensas, evoluindo para óbito.

Hemocultura, urocultura, coprocultura e exame coprológico negativos. Reação de Widal, anti-HAV, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1 e 2, sorologia para vírus da dengue, da febre amarela, hantavirus e leptospira, todos negativos. Exames químicos e citológicos da urina sem alterações patológicas. Uréia e creatinina se elevaram nas primeiras 48 horas de UTI, depois baixaram, mantendo-se estáveis por mais 48 horas, vindo a se elevarem novamente nas últimas 24 horas de vida da paciente. Este comportamento foi compatível com insuficiência de origem pré-renal.

A hemoglobina diminuiu para 8,7 g% no terceiro dia de tratamento da malária, melhorou com reposição sangüínea, mas voltou a cair. Os leucócitos alcançaram nível de 3.800 células/mm³ de sangue e posteriormente permaneceram normais. As plaquetas diminuíram, chegando a 29.000 células/mm³, se elevando para 60.000 células/mm³ no D7. A atividade de protrombina permaneceu constantemente baixa e a bilirrubina direta elevada. A alaninoaminotransferase se elevou acentuadamente nos primeiros dias da doença, mantendo-se levemente alterada até o final. Da mesma forma a gamaglutamiltransferase.

O FNT-a se elevou para 276,44 pg/ml no D0, diminuindo para 8,19 pg/ml no D7. A mutação -308 GZA estava ausente. A pressão de O₂ se manteve baixa durante todo internamento, apesar da respiração mecânica e do uso contínuo de O₂. Os anticorpos (Ac) antinúcleo e anticitoplasmático foram positivos na titulação de 1/640. Os Ac anticardiolipina IgG, IgA e IgM também se encontravam positivos (Da Silva *et al.*, 2004).

Fresh plasma, blood cells concentrate and human albumin were given, and also aminocaproic and vitamin K, with no success.

The patient continued presenting pulmonary bleedings through the endotracheal tube. There was suspicion of auto-immune vasculitis and specific exams were prescribed (anti-nuclear and anticitoplasmatic antibody). At the eighth day at the ICU, still intubated, depending on the ventilator and vasoactive drugs, she had a 1500 ml/24 hours diuresis after intravenous infusion of human albumin, manitol and diuretic. There were fever peaks, appearance of ischemic vascular lesions on the 1/3 distal of the leg, left foot and 3rd right toe, with present and symmetric feet pulses. O₂ saturation went down to 70%, intense hypotension and hyperthermia, evolving to death.

Hemoculture, uroculture, coproculture and coprological exams came back negative. Widal reaction, anti HAV, HbsAg, Anti-HCV, anti-HIV 1 and 2, serology to dengue, yellow fever, hantavirus and leptospirae virus all negative. Urine chemical and cytological exams were with no pathological alteration. Urea and creatinine were high during the first 48 hours in the ICU, they then went down and remained stable for another 48 hours and after that they rose again during the patient's last 24 hours of life. This behavior was compatible with pre-renal origin insufficiency.

Hemoglobine lowered to 8.7 g% on the third day of malaria treatment, improving with blood reposition and then went down again. Leucocytes reached 3,800 cells/mm³ of blood and later it remained normal. Platelets went down, reaching 29,000 cells/mm³, going upto 60,000 cells/mm³ on D7. Prothrombin activity remained constantly low and direct bilirubin high. Alanina minotransferase went extremely high during the first days of the disease, remaining slightly altered. It was the same with gamma-glutamyl transferase.

TNF-a went up to 276.44 pg/ml on D0, going down to 8.19 pg/ml on D7. Mutation -308 GZA was absent. O₂ pressure kept low during all her time at the hospital, despite mechanical ventilation and continuous use of O₂. Antinuclear and anticitoplasmatic antibodies (Ac) at 1/640 titration. Anticardiolipin IgG, IgA and IgM were also positive (Da Silva *et al.*, 2004).

COMENTÁRIOS

Quando uma pessoa é primoinfectada pelo *Plasmodium sp* ocorre, inicialmente, ativação de mecanismos de defesa inespecíficos que envolve a imunidade inata, com intensa estimulação dos monócitos e macrófagos pelos merozoítos e enzimas celulares, provenientes do rompimento das hemácias infectadas. Uma vez estimuladas, os monócitos e macrófagos liberam citocinas no sangue e nos tecidos, como também fagocitam parasitas (TOSTA e SANTOS-NETO, 1989; DE SOUZA *et al.*, 1996).

As citocinas da fase aguda, dentre estas o FNT-a, têm um papel relevante na apresentação do quadro clínico, no desencadeamento de mecanismos efetores e também no controle da parasitemia (KARUNAWEEERA *et al.*, 1992; TOSTA, 1992; KWIATKOWSKI, 1995; KARUNAWEEERA *et al.*, 1998; DANIEL-RIBEIRO e CRUZ, 2000). Sob condições fisiológicas normais, existe pouca quantidade de FNT-a sendo liberada e sua vida média plasmática é de aproximadamente 17 minutos em humanos (BEUTLER e CERAMI, 1987). Na malária, sua produção é constantemente estimulada pelos antígenos parasitários e alcança níveis elevados (KWIATKOWSKI *et al.*, 1989; KARUNAWEEERA *et al.*, 1998; KARUNAWEEERA *et al.*, 2003).

Segundo SCUDERI *et al.* (1986), indivíduos normais apresentam FNT-a em torno de 26 pg/ml. Diante de infecções ou neoplasias diversas, pode alcançar níveis significativamente mais elevados, principalmente nas infecções por *Leishmania donovani* e *Plasmodium sp* (119,3 pg/ml). Em estudo recente realizado no ALECM/IEC, no qual foram avaliados 83 pacientes primoinfectados pelo *P. vivax*, a média dos níveis séricos de FNT-a foi 50,9 pg/ml no dia do diagnóstico e 9,0 pg/ml após a cura (DA SILVA *et al.*, 2004).

O FNT-a ativa e mobiliza os neutrófilos para locais específicos; estimula a fagocitose e a síntese de outras citocinas pelos monócitos e macrófagos; ao mesmo tempo em que age sobre as células endoteliais, aumentando a produção de superóxido, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico. Esses fatores inibem a proliferação parasitária e/ou favorecem a morte dos parasitas (MUNIZ-JUNQUEIRA *et al.*, 2001).

O paroxismo da malária *vivax* se caracteriza por elevação exacerbada do FNT-a, algumas vezes superior aos níveis encontrados na *falciparum* (KARUNAWEEERA *et al.*, 2003). Dois dos casos apresentados apresentaram níveis de FNT-a bastante elevados no D0 (caso 1: 467,22 pg/ml, caso 3: 276,44 pg/ml), semelhantes aos valores observados nas formas

COMMENTS

When one primo is infected by *Plasmodium sp* there is, initially, the activation of unspecific defense mechanisms that involve innate immunity with intense monocitis and macrophages stimulation by merozoites and cellular enzymes from the break out of infected erythrocyte. Once stimulated monocitis and macrophages release cytokines into the blood stream and tissues as well as phagocytosing parasites (TOSTA and SANTOS-NETO, 1989; DE SOUZA *et al.*, 1996).

Acute phase cytokines, among them TNF-a, have a relevant role in the clinical picture presentation, they set the effectors mechanisms in motion and also to control parasitemia (KARUNAWEEERA *et al.*, 1992; TOSTA, 1992; KWIATKOWSKI, 1995; KARUNAWEEERA *et al.*, 1998; DANIEL-RIBEIRO and CRUZ, 2000). Under normal physiological conditions there is a small quantity of THF-a being released and its plasmatic average life is approximately 17 minutes in humans (BEUTLER and CERAMI, 1987). In malaria its production is constantly stimulated by parasitarian antigens and reaches very high levels (KWIATKOWSKI *et al.*, 1989; KARUNAWEEERA *et al.*, 1998; KARUNAWEEERA *et al.*, 2003).

According to SCUDERI *et al.* (1986), normal individuals present TNF-1 at around 26 pg/ml. Due to diverse infections or neoplasia it may reach meaningfully higher levels, especially infections by *Leishmania donovani* e *Plasmodium sp* (119,3 pg/ml). In a recent study made at ALECM/IEC in which 83 patients primo infected by *P. vivax* were evaluated, the average TNF-a seric levels were at 50.9 pg/ml on the diagnose day and 9.0 pg/ml after healing (DA SILVA *et al.*, 2004).

FNT-a activates and mobilizes neutrophils to specific places; stimulates phagocytosis and synthesis of other cytokines by monocites and macrophages at the same time, acting over endothelial cells, increasing superoxide, hydrogen peroxide and nitric oxide production. These factors inhibit parasitarian proliferation and/or favor the death of parasites (MUNIZ-JUNQUEIRA *et al.*, 2001).

Vivax malaria paroxysm is characterized by an exacerbated rise in TNF-a, sometimes superior to the levels found in *falciparum* (KARUNAWEEERA *et al.*, 2003). Two of the cases presented had TNF-at very high levels on D0 (case 1) 467.22 pg/ml, case 3: 276.44 pg/ml), similar to the values observed in severe forms of

graves da malária *falciparum* (GRAU *et al.*, 1989). No caso 2, os níveis não foram tão elevados (42,96 pg/ml), porém a paciente tinha sido medicada com antibiótico desde a admissão, isto é, há 4 dias. Alguns antibióticos, neste caso o ciprofloxacino, têm ação parasiticida. Observou-se, inclusive, que a parasitemia dessa paciente foi a menor entre os três casos apresentados. Quando a parasitemia diminui, os níveis de FNT-a também o fazem (KARUNAWEEERA *et al.*, 1998).

O FNT-a também induz a apoptose (morte celular programada) e, quando grandes quantidades são liberadas, ocorre morte excessiva de células sanguíneas e intratecduais. Este mecanismo também está envolvido na fisiopatogênese das complicações observadas em algumas doenças auto-imunes e infecciosas que cursam com elevação do FNT-a (ROBAYE *et al.*, 1991). Níveis moderadamente elevados de FNT-a podem ser benéficos para o hospedeiro, à medida que agem no controle da parasitemia; já níveis excessivamente altos têm ações deletérias que contribuem para o surgimento de complicações clínicas ou até mesmo óbito (GRAU *et al.*, 1989; JACOB, 1992). Provavelmente os níveis muito elevados nos casos apresentados contribuíram para o desenvolvimento de insuficiência respiratória, trombocitopenia, hemoptóicos e hemorragia pulmonar.

O pulmão é um dos órgãos mais afetados pela infiltração de leucócitos polimorfonucleares induzidas pelo FNT-a (BEUTLER e CERAMI, 1987). Por sua vez, essas células são lesivas para o interstício do órgão e o endotélio vascular. Os macrófagos teciduais, inicialmente estimulados pelos antígenos parasitários e, posteriormente, pelo processo inflamatório intratecidual, passam a liberar citocinas *in situ*, que atuam como fonte adicional de FNT-a (CHOUAIB *et al.*, 1991).

A inibição da expressão da trombomodulina e a plaquetopenia induzidas pelo FNT-a também concorrem para fenômenos hemorrágicos e embólicos. A lesão endotelial favorece a permeabilidade capilar e o sequestro de líquido do espaço intra para o extravascular (JACOB, 1992). Esses fenômenos, em conjunto, explicam o comprometimento pulmonar observado nos casos relatados.

As plaquetas se encontravam consideravelmente diminuídas no dia do diagnóstico da doença, em todos os casos. Esse parâmetro chama a atenção devido aos mecanismos envolvidos e à maior susceptibilidade dos pulmões. Os hemoptóicos, no caso 1, e a hemorragia pulmonar, no caso 3, decorreram provavelmente da plaquetopenia, do aumento da permeabilidade capilar pulmonar e da diminuição da atividade protrombínica, alterações induzidas pelo FNT-a elevado. No caso 2 não havia relato de hemoptóicos e nem outro tipo de sangramento, porém a paciente evoluiu com dispnéia

falciparum malaria (GRAU *et al.*, 1989). Levels were not so high in case 2 (42.96 pg/ml) but the patient had been medicated with antibiotics since admission; that is to say, for four days. Some antibiotics, in this case ciprofloxacin, have a parasiticide action. It was even observed that this patient's parasitemia was the smaller among the three cases presented. When parasitemia diminishes, TNF-a levels also go down (KARUNAWEEERA *et al.*, 1998).

TNF-a also induces apoptosis (programmed cell death) and when large quantities are released, there is an excessive death of blood and intratissue cells. This mechanism is also involved in the physiopathogenesis of complications observed in some auto-immune and infectious diseases that happen with TNF-a elevation (ROBAYE *et al.*, 1991). Moderately high levels of TNF-a may be good for the host since they act on parasitemia control. On the other hand excessively high levels have deleterious actions that contribute to the outcome of clinical complications or even death (GRAU *et al.*, 1989; JACOB, 1992). It is possible that very high levels of the cases presented contributed to the development of respiratory insufficiency, thrombocytopenia, hemoptoicos and pulmonary hemorrhage.

The lung is one of the organs more affected by polymorphonuclear leukocytes induced by TNF-a (BEUTLER and CERAMI, 1987). In turn, these cells are harmful to the organ's interstice and vascular endothelium. Tissue macrophages, initially stimulated by parasitarian antigens and afterwards, by the intratissue inflammatory process begin to release cytokines *in situ*, that act as additional source of TNF-a (CHOUAIB *et al.*, 1991).

Inhibition of thrombomoduline and thrombocytopenia induced by TNF-a also concur to hemorrhage and embolic phenomenae. Endothelial lesion favors capillary permeability and sequester of liquid from intra space for the extra vascular (JACOB, 1992). These phenomenae together explain pulmonary commitment observed on the reported cases.

Anyway, platelets were considerably diminished on the day the disease was diagnosed. This parameter attracts attention due to the mechanisms involved and to the greater susceptibility of the lungs. The hemoptoicos in case 1 and pulmonary hemorrhage in case 3, probably happened because of thrombocytopenia, the increase of pulmonary capillary permeability and the decrease of prothrombin activity, both alterations induced by high TNF-a. In case 2, there was no report of hemoptoic and of no other type of bleeding but the patient evolved with dyspnea for a while longer and

durante mais tempo e ausculta pulmonar comprometida, dados que apontam para provável comprometimento intersticial pulmonar devido à infiltração celular e extravasamento líquido por lesão endotelial.

Foi demonstrado que, em aproximadamente 70% dos casos de malária, as plaquetas diminuem na corrente sanguínea, sendo mais grave na *falciparum* do que na *vivax* (MILLER *et al.*, 2002). Embora o mecanismo não esteja bem esclarecido, têm sido implicados fatores imunológicos, mediados por anticorpos (YAMAGUCHI *et al.*, 1997); ação direta do parasita (FAJARDO e TALLENT, 1974); envolvimento do fator estimulante do macrófago e da selectina P em casos de malária *vivax* e *falciparum*, respectivamente (LEE *et al.*, 1997); e ações do FNT- α sobre substâncias agonistas das plaquetas, estimulação da mobilização e agregação plaquetárias, captura pelos capilares pulmonares e indução de apoptose (PIGUET *et al.*, 1999; PIGUET *et al.*, 2002).

Chama a atenção o surgimento de complicações após o início do tratamento específico e negatividade da parasitemia, à semelhança dos casos relatados na literatura (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 1998; CARLINI *et al.*, 1999; CURLIN *et al.*, 1999; MODEBE e JAIN, 1999). A demora no diagnóstico é um dos fatores que contribui para a instalação de complicações, desde que, a cada esquizogonia sanguínea são liberados estímulos antigênicos. Concomitantemente, tem-se observado que o padrão clássico da febre terçã benigna (dias alternados) nem sempre é relatado pelos pacientes, como no caso 1, que passou dez dias com paroxismos diários antes de ser atendida, e isto pode ter contribuído para retardo no diagnóstico.

As características fisiopatogênicas observadas nestes pacientes com malária por *P. vivax* grave são suficientes para se alertar quanto à possibilidade de evoluções desfavoráveis, principalmente em indivíduos primoinfectados. Embora não se tenha conhecimento de todos os mecanismos envolvidos no edema pulmonar, na trombocitopenia e na hemorragia provocados pelo *Plasmodium vivax*, as ações deletérias dos níveis elevados de FNT- α foram cruciais no contexto fisiopatológico. A trombocitopenia presente nos três casos pode ser considerada um marcador de gravidade. Portanto, a contagem das plaquetas, por ser um exame sanguíneo acessível e rápido, auxilia sobremaneira na identificação de casos com prognóstico grave na malária *vivax*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Dra. Maria Imaculada Muniz Junqueira, professora de Imunologia da Universidade Federal de Brasília, pela inestimável contribuição na quantificação do fator de necrose tumoral α .

compromised pulmonary auscultation, data that points to a probable pulmonary interstitial commitment due to cellular infiltration and liquid overflow due to endothelial lesion.

It was demonstrated that, in approximately 70% of malaria cases, platelets decrease in the blood stream and is more severe in *falciparum* than in *vivax* (MILLER *et al.*, 2002). Although the mechanism is not quite clear, immunological factors have been implied, mediated by antibodies (YAMAGUCHI *et al.*, 1997); direct action of the parasite (FAJARDO and TALLENT, 1974); involvement of stimulant factor of macrophage and selectine P in cases of *vivax* and *falciparum* malaria, respectively (LEE *et al.*, 1997); and TNF- α actions over agonist substances from the platelets, stimulation of platelets mobilization and aggregation; capture by pulmonary capilars and apoptosis induction (PIGUET *et al.*, 1999; PIGUET *et al.*, 2002).

It calls to attention that there were complications after specific treatments had begun and parasitemia was negative, similar to cases reported on literature (PUKRITTAYAKAMEE *et al.*, 1998; CARLINI *et al.*, 1999; CURLIN *et al.*, 1999; MODEBE and JAIN, 1999). The delay on the diagnosis is one of the factors that contribute for complications to happen, being that at each sanguineous esquizogony antigens stimulate are released. Concomitantly it has been observed that classic pattern of benign tertian fever (alternate days) has not always reported by the patient, as in case 1; who spent ten days with daily paroxysms before seeking a hospital and that may have contributed for the delay on the diagnosis.

Physiopathogenics characteristics observed on these patients with severe *P. vivax* malaria are enough to send an alert on the possibility of unfavorable evolutions, especially in primo infected individuals. Although all the mechanisms involved in pulmonary edema, thrombocytopenia and hemorrhage provoked by *Plasmodium vivax*, deleterious actions on TNF- α high levels were crucial in the physiopathological context. Thrombocytopenia present in the three cases may be considered a severity marker. Therefore, platelets counting, an accessible and fast exam especially helps in identifying cases with severe prognosis on *vivax* malaria.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Maria Imaculada Muniz Junqueira, Immunology teacher at Universidade Federal de Brasília, for her invaluable contribution in the quantification of the tumor necrosis factor- α .

REFERÊNCIAS

References

1. ANTUÑANO FJL. Diagnostico microscopico de los parasitos de la malaria en la sangre. In: ANTUÑANO FJL, SCHUMUNIS G (Ed). *Diagnostico de Malaria*. Washington: Organización Panamericana de La Salud, p. 39-50, 1988a.
2. ANTUÑANO FJL. Diagnostico microscopico en la sangre – preparacion de muestras en gota gruesa. In: ANTUÑANO FJL, SCHUMUNIS G (Ed.) *Diagnostico de Malaria*. Washington: Organización Panamericana de La Salud, p. 78-86, 1988b.
3. BEUTLER B, CERAMI A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316: 379-385, 1987.
4. CARLINI ME, WHITE Jr AC, ATMAR RL. Vivax malaria complicated by adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 28: 1182-1183, 1999.
5. CHOUAIB S, BRANELLEC D, BUURMAN WA. More insights into the complex physiology of TNF. *Immunol Today* 12: 141-142, 1991.
6. CRUZ MFF, DANIEL-RIBEIRO CT. Imunologia e Imunopatologia. In: Veronesi R., Focaccia R (Ed) *Tratado de Infectologia*. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 1288-1292, 2002.
7. CURLIN ME, BARAT LM, WALSH DK, GRANGER DL. Non cardiogenic pulmonary edema during vivax malaria. *Clin Infect Dis* 28: 1166-1167, 1999.
8. DANIEL-RIBEIRO CT, CRUZ MFF. The new and the old in malaria immunopathology. *Ciência e Cultura Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science* 52: 269-281, 2000.
9. DA SILVA IBA, ARAÚJO JRM, SILVA CA, VENTURA AMRS, PINTO AYN, DE SOUZA JM. Malária vivax grave com edema pulmonar não cardiogênico. In: *Anais do XXXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, março/2003, Belém: Gráfica FMTM/FUNEP, 36 (suppl. I): 273, 2003.
10. DA SILVA IBA, VENTURA AMR, PINTO AY, SANTOS SEB, JUNQUEIRA MIM, DE SOUZA JM. Relações clínicas e laboratoriais do fator de necrose tumoral alfa na malária vivax. In: *Anais do XL Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, março/2004, Aracaju: Gráfica FMTM/FUNEP, 37 (suppl. I): 281-282, 2004.
11. DE SOUZA JM, COUTO AARA, SILVA EB, ABDON NP, SILVA RSU. Malária. In: LEÃO RNQ (ed) *Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico*. Belém: Editora Graficentro Cejup Ltda, p. 645-669, 1997.
12. FAJARDO LF, TALLENT C. Malarial parasites within human platelets. *JAMA* 229: 1205-1208, 1974.
13. GRAU GE, TAYLOR TE, MOLYNEUX ME, WIRIMA JJ, VASSALI P, HOMMEL M, LAMBERT P-H. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 320: 1586-1591, 1989.
14. HOMMEL M. Amplification of cytoadherence in cerebral malaria: towards a more rational explanation of disease pathology. *Ann Trop Med Parasitol* 87: 627-635, 1993.
15. JACOB CO. Tumor necrosis factor a in autoimmunity: pretty girl or old witch? *Immunol Today* 13: 122-125, 1992.
16. KARUNAWEEERA ND, CARTER R, GRAU E, KWIATKOWSKI D, DEL GIUDICE G, MENDIS KN. Tumor necrosis factor-dependent parasite-killing effects during paroxysms in non-immune *Plasmodium vivax* malaria patients. *Clin Exp Immunol* 88: 499-505, 1992.
17. KARUNAWEEERA ND, GRAU GE, GAMAGE P, MENDIS KN. Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in *Plasmodium vivax* malaria. *PNAS* 89: 3200-3203, 1998.
18. KARUNAWEEERA ND, WIJESEKERA SK, WANASEKERA D, MENDIS KN, CARTER R. The paroxysm of *Plasmodium vivax* malaria. *Trends Parasitol*, 19: 188-193, 2003.
19. KWIATKOWSKI D. Malarial toxins and the regulation of parasite density. *Parasitol Today* 11: 206-212, 1995.
20. LEE SH, LOOAREESUWAN S, CHAN J, WILAIRATANA P, VANIJANONTA S, CHONG SM, CHONG BH. Plasma macrophage colony-stimulating factor and P-selectin levels in malaria-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 77: 289-293, 1997.
21. MCGUIRE W, HILL AVS, ALLSOPP CE, GREENWOOD BM, KWIATKOWSKI D. Variation in the TNF-alpha promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 371: 509-511, 1994.
22. MILLER LH, BARUCH DI, MARSH K, DOUMBO OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 415: 673-679, 2002.
23. MODEBE O, JAIN S. Multi-system failure in *Plasmodium vivax* malaria: report of a case. *Ann Trop Med Parasitol* 93: 409-412, 1999.
24. MOURA ACL, BALBO BEP, CANCELA ALE. Óbito por *P. vivax* em área não-endêmica. In: *Anais do XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, março/2002, Salvador: Gráfica FMTM/FUNEP, 35(suppl. I): 369, 2002.
25. MUNIZ-JUNQUEIRA MI, SANTOS-NETO LL, TOSTA CE. Influence of tumor necrosis factor- α on the ability of monocytes and lymphocytes to destroy intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* in vitro. *Cell Immunol* 208: 73-79, 2001.
26. MUNIZ-JUNQUEIRA MI, TOSTA CE. Imunopatologia da malária: mecanismos de imunidade. In: *Anais da 5ª Reunião Nacional de Pesquisadores em Malária*, Belém, 1996.
27. PIGUET PF, VESIN C, DA KAN C. Activation of platelet caspases by TNF and its consequences for kinetics. *Cytokine* 18: 222-230, 2002.
28. PIGUET PF, VESIN C, DONATI Y, TACCHINI-COTTIER F, BELIN D, BARAZZONE C. Urokinase receptor (UPAR, CD87) is a platelet receptor important for kinetics and TNF-induced endothelial adhesion in mice. *Circulation* 99: 3315-3321, 1999.
29. PUKRITTAYAKAMEE S, CHANTRAA, VANIJANONTA S, WHITE NJ. Pulmonary oedema in vivax malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92: 421-422, 1998.
30. ROBAYE B, MOSSELMANS R, FIERIS W, DUMONT JE, GALAND P. Tumor necrosis factor induces apoptosis (programmed cell death) in normal endothelial cells in vitro. *Am J Pathol* 138(2), 1991.
31. SCUDERI P, LAM KS, RYAN KJ, PETERSEN E, STERLING KE, FINLEY PR, RAY CG, SLYMEN DJ, SALMON SE. Raised serum levels of tumour necrosis factor in parasitic infections. *Lancet* 13: 1364-1365, 1986.
32. SILVA SL, SILVA FILHO FS, ARCANJO ARL, ALECRIM WD, ALECRIM MGC. Perfil clínico e hematológico dos pacientes internados com malária por *Plasmodium vivax* e plaquetopenia, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de janeiro de 1997 a setembro de 1999. In: *Anais do XXXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, março/2000, São Luís: Gráfica FMTM/FUNEP, 33: 348, 2000.
33. TOSTA CE. Imunologia da Malária. In: *Imunologia das Infecções*. Uberaba: Gráfica FMTM/FUNEP, p. 95-126, 1992.
34. TOSTA CE, SANTOS-NETO LL. Citocinas, integrinas e patogenia da malária. *Rev Soc Bras Med Trop* 22: 167-170, 1989.
35. UDEINYA I, AKOGERAM CO. Induction of adhesiveness in human endothelial cells by Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Am J Trop Med Hyg* 48: 488-495, 1993.
36. WILSON AG, DI GIOVINE FS, BLAKEMORE AIF, DUFF GW. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genetics* 1: 353, 1992.
37. YAMAGUCHI S, KUBOTA T, YAMAGISHU T, OKAMOTO K, IZUMI T, TAKADA M, KANO S, SUZUKI M, TSUCHIYA J, NARUSE T. Severe thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms in two cases of vivax malaria. *Am J Hematol* 56: 183-186, 1997.

CORRESPONDÊNCIA

Correspondence

Isabel Barroso Augusto da Silva.
Hospital Universitário Lauro Wanderley – 5º andar
Universidade Federal da Paraíba
58051-900 João Pessoa - Paraíba - Brasil

E-mail

isab10@openline.com.br
rebrasa@ccs.ufpb.br