

NOVOS CONCEITOS NA ESPLENOMEGALIA MALÁRICA HIPERREACTIVA

M. F. MORAES, M. SOARES, M. J. ARROZ, V. E. DO ROSÁRIO, J. PIMENTA DA GRAÇA, P. ABECASIS
Serviço de Medicina II. Hospital de Egas Moniz. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

A Esplenomegalia Malárica Hiperreactiva (EMH) parece representar uma disfunção imunológica como consequência de episódios de malária recorrentes. Os autores apresentam um caso clínico de esplenomegalia malárica hiperreactiva numa doente natural de São Tomé e Príncipe, a partir do qual é discutido o diagnóstico diferencial e o tratamento desta entidade clínica. São apresentados novos conceitos referentes à sua patogénese e à sua relação com doenças linfoproliferativas. O facto inédito de ter sido detectada parasitémia com base na pesquisa de DNA, apesar da pesquisa de *Plasmodium* no esfregaço do sangue periférico e gota espessa ter sido negativa em seis amostras, faz pensar na eventualidade da infecção latente ser também importante na sua patogénese.

Palavras-chave: Esplenomegalia malárica hiperreactiva, doenças linfoproliferativas, anticorpos anti-malária, DNA do Plasmodium

NEW CONCEPTS IN HYPERREACTIVE MALARIAL SPLENOMEGALY

Hyperreactive malarial splenomegaly is thought to represent an immunological dysfunction due to recurrent episodes of malaria. The authors present a case of hyperreactive malarial splenomegaly in a patient from São Tomé e Príncipe and discuss aspects of its differential diagnosis and treatment. A revision is made of recent concepts related to its pathogenesis and relationship with lymphoproliferative disorders. Malarial DNA was found in the absence of parasite forms in the peripheral blood. This may indicate that latent infection plays a role in its pathogenesis.

Key words: Hyperreactive malarial splenomegaly, lymphoproliferative disorders, antimalarial antibodies, malarial DNA

INTRODUÇÃO

A Esplenomegalia Malárica Hiperreactiva (EMH), entidade clínica anteriormente conhecida como *Síndrome de Esplenomegalia Tropical*¹, parece representar uma disfunção imunológica como consequência de episódios de malária recorrentes. O diagnóstico é baseado na presença de esplenomegalia (com bordo inferior palpável a mais de

10 cm abaixo do bordo costal), num nível de IgM pelo menos dois desvios padrões acima da média do laboratório local, na presença de anticorpos anti-malária, na exclusão de uma outra causa de esplenomegalia, numa resposta clínica e imunológica favorável à instituição de antimaláricos e finalmente na residência numa área endémica para a malária^{2,3}.

A EMH tem sido reconhecida em África, no Sudoeste Asiático, na Índia, na Indonésia, na Nova Guiné e na América do Sul⁴⁻⁷. No vale Upper Watut na Nova Guiné, verifica-se uma prevalência nos adultos de 80 %, em contraste com a sua distribuição esporádica nos outros locais. Factores genéticos parecem ter um papel importante, sendo apontada uma maior frequência nos portadores do HLA DR2 nos residentes da Nova Guiné⁸. Foi encontrada recentemente uma associação com um gene ligado ao sexo⁹. Na Gâmbia, foi descrita uma predisposição tribal para a EMH¹⁰. A EMH pode ocorrer em associação com qualquer uma das espécies de *Plasmodium*³, raramente é diagnosticada em indivíduos expostos à malária fora das áreas endémica¹¹ e é uma entidade distinta da esplenomegalia transitória em doentes com malária aguda e da esplenomegalia crónica e maciça das crianças residentes em locais onde a malária é hiperendémica. Foi raramente descrita em crianças ou em indivíduos de raça caucasiana residentes em África⁴.

A patogénese da EMH não é bem compreendida. A produção inapropriada de IgM e outras imunoglobulinas leva à formação de complexos imunes de alto peso molecular e a esplenomegalia resulta da estimulação prolongada das células fagocitárias do baço, que removem estes complexos do sangue periférico. A produção inapropriada de imunoglobulinas parece ser causada por uma diminuição de linfócitos T CD8+ que regulam a produção de IgM pelos linfócitos B¹². Por sua vez, a diminuição dos linfócitos T CD8+ parece ser causada pela presença de anticorpos IgM específicos para os linfócitos T CD8+¹³.

Apresentamos um caso de EMH analisando as dificuldades diagnósticas e terapêuticas e salientando alguns aspectos que pensamos poder contribuir para o conhecimento da patogénese desta entidade clínica.

CASO CLÍNICO

A doente, com 58 anos, de raça negra, doméstica, natural e residente em São Tomé e Príncipe, vem para Portugal vinte e dois dias antes do internamento. É internada no nosso Serviço em Outubro de 1997 por astenia, anorexia e aumento do volume do abdómen, com sensação de peso nos quadrantes esquerdos. Havia apenas a salientar múltiplos episódios de malária desde a infância e diarreia, intermitente desde há um ano, com muco e sangue. O exame objectivo revelava apirexia, bom estado geral e de nutrição, ausência de adenopatias, um sopro sistólico de ejeção 2/seis no segundo espaço intercostal direito, hepatomegalia 3 cm abaixo do bordo costal na linha médio-clavicular direita e uma esplenomegalia volumosa, cujo bordo inferior era palpável na fossa ilíaca esquerda, 30 cm abaixo do bordo

costal, na linha médio-clavicular (grau 5 da classificação de Hackett), sem ascite nem sinais de circulação colateral na parede abdominal. A fundoscopia era normal.

Os exames complementares de diagnóstico apresentados no Quadro I revelaram anemia normocrómica e normocítica, reticulocitose, leucopénia e trombocitopénia. Foram observados linfócitos pleomórficos, caracterizados por um citoplasma franjado, com prolongamentos em escasso número, não sendo considerados, contudo, linfócitos vilosos. A velocidade de sedimentação encontrava-se elevada com aumento da IgM (8 vezes o limite superior do normal) e da IgG, sem banda monoclonal na electroforese de proteínas. Mesmo após tratamento com mercaptoetanol, a deposição de imunocomplexos no local de aplicação do soro impossibilitou a detecção de qualquer banda monoclonal por imunofixação. A pesquisa de proteína *Bence-Jones* foi negativa. Verificou-se a presença de imunocomplexos circulantes, diminuição da fracção C3 do complemento, com C4 normal (a determinação das imunoglobulinas, fracções do complemento e dos imunocomplexos circulantes foi realizada por nefelometria). A siderémia, transferrina e ferritina séricas eram normais. Detectou-se a presença de factor reumatóide (RA teste 201 UI/ml). VDRL e TPHA, *Paul Bunnell*, VIH 1 e 2 e HTLV 1 e 2 eram negativos. Não foi detectada evidência imunológica de hepatite B ou C prévia ou actual. O exame parasitológico das fezes revelou *Trichuris trichiura*. O ecocardiograma mostrou calcificação da válvula aórtica sem compromisso da abertura dos folhetos.

A ecografia abdominal revelou hepatoesplenomegalia homogénea, veia porta com calibre aproximado de 12 mm, veia esplénica com 7 mm de calibre (ambas dentro dos limites da normalidade). O eco-doppler demonstrou ausência de reperfusão da veia umbilical, sem inversão do fluxo no tronco porta, veias hepáticas e artérias hepáticas de calibre normal com manutenção do fluxo arterial. A endoscopia não revelou lesões gástricas ou esofágicas.

A pesquisa de *Plasmodium* no esfregaço do sangue periférico e gota espessa foi negativa em seis amostras. A pesquisa de anticorpos (por imunofluorescência) anti-*Plasmodium falciparum* e anti-*P. vivax* foi positiva num título de 1/320 para ambos. A pesquisa do DNA foi positiva para o *P. falciparum* e *P. vivax*, e negativa para as outras espécies de *Plasmodium*. Tanto a pesquisa de anticorpos como a pesquisa de DNA foram realizadas num centro de referência (IHMT/CMDT), segundo métodos previamente descritos^{14,15}.

A citometria de fluxo revelou uma diminuição dos linfócitos T CD8+ e uma subpopulação de linfócitos B (células CD19+) com sobreexpressão de CD22 e FMC7

(CD20+, CD11c+, CD23-, CD5-, CD10-, CD103-), sem contudo se observarem cadeias de imunoglobulinas monoclonais. O mielograma revelou uma medula hiper celular, hiperplasia eritróide com uma relação eritróide:mielóide de 0,3:1, depressão da granulocitopoiese, 7% de plasmocitos com carácter reactivo, 3,9% de linfocitos e ausência de pigmento malárico. A pesquisa de formas amastigotas de *Leishmania* foi negativa. A biópsia óssea não era sugestiva de linfoma (observando-se plasmocitose pericapilar reactiva e hiperplasia eritróide, sem infiltrados de linfócitos).

A CHR (*Cercariae Hullen Reaction*) e a serologia para *Schistosoma* (ELISA) foram positivas, esta última com valores de densidade óptica de 1,000. A ecografia da bexiga não revelou alterações e não foram encontrados ovos de *Schistosoma* na urina. Foi possível observar ovos de *S. intercalatum* no exame directo de fezes frescas, obtidas durante a sigmoidoscopia. O exame histológico da mucosa rectal revelou um ovo de *Schistosoma* com reacção granulomatosa. O exame histológico de tecido hepático revelou infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, raros eosinófilos, necrose focal de hepatócitos e hiperplasia reactiva das células de *Kupffer*, com discreta fibrose portal e das pequenas vénulas que acompanhavam os ductos (Figura 1). Não foi observado pigmento malárico.

Foi efectuada terapêutica com quinino oral durante sete

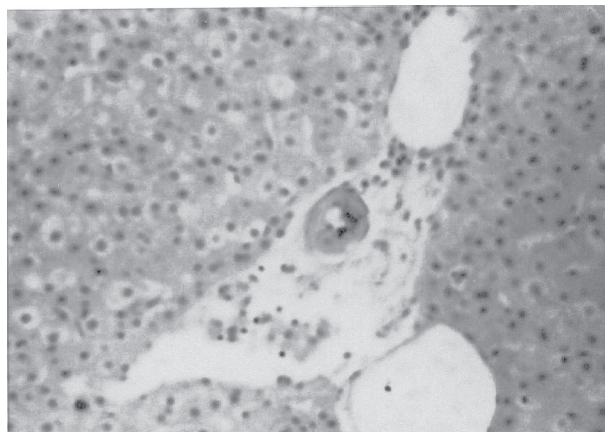


Fig. 1

dias, seguido de primaquina durante 14 dias (após exclusão de deficiência da enzima glucose-6 fosfato desidrogenase), mebendazole (200 mg por dia durante três dias) e praziquantel (20 mg /kg por dia durante três dias). Posteriormente foi medicada com cloroquina 300 mg por semana e proguanil 200 mg /dia, de modo prolongado.

Durante o seguimento clínico, ao longo de dez meses, verificou-se uma melhoria acentuada do estado geral e da pancitopénia, diminuição da velocidade de sedimentação, da IgM e das dimensões da esplenomegalia (Quadro I). A

QUADRO I - Dimensões do baço, hemograma, imunoglobulina M e populações linfocitárias ao longo de um seguimento clínico de 8 meses

	Outubro 1997	Fevereiro 1998	Março 1998	Junho 1998
Hemoglobina (g/dl)	6,3	11,1	11	11,8
Reticulócitos (x 10 ⁹ / L)	158	-	17	-
Leucócitos (x 10 ⁶ / L)	4300	4600	3800	4000
Neutrófilos (x 10 ⁶ / L)	1500	2200	1700	1700
Linfócitos (x 10 ⁶ / L)	2300	2000	1800	2000
Plaquetas (x 10 ⁶ / L)	10000	55000	61000	57000
Velocidade de Sedimentação	140	68	55	40
IgM (g / L) VN 0,6-2,63	21,3	8,25	5,53	4,18
IgG (g / L) VN 6,94-16,18	27,4	25,9	23,3	20,5
Linfócitos T CD4 ⁺ (células/mL)	848	-	-	914
Linfócitos T CD8 ⁺ (células/mL)	372	-	-	260
Linfócitos T CD3 ⁺ (células/mL)	1329,6	-	-	1300
Linfócitos B CD19 ⁺ (células/mL)	760,8	-	-	510
Dimensões do baço (cm)	30	21	19	13
Classe de Hackett	5	4	4	3

VN= valor normal

pesquisa de anticorpos anti-malária manteve-se positiva para as duas espécies referenciadas.

DISCUSSÃO

Numa doente residente em África e que se apresenta com esplenomegalia de grandes dimensões, existe um vasto diagnóstico diferencial que inclui cirrose hepática, schistosomiase, kala-azar, doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas, talassémias e hemoglobinopatias. Com base no quadro clínico e exames complementares realizados, a esplenomegalia malárica hiperreactiva foi considerado o diagnóstico mais provável nesta doente. A resposta favorável à terapêutica com cloroquina e proguanil cumpre os critérios para o diagnóstico desta entidade clínica. Após consulta da literatura da especialidade, verificámos que os primeiros casos de EMH na literatura portuguesa foram descritos por David Morais, em Angola^{4,5}.

O parasita não é habitualmente detectado microscopicamente, nem no exame histopatológico de baço¹¹, nem no sangue periférico^{4,16}. Não se pode excluir que as novas técnicas de detecção de DNA do parasita, efectuadas no sangue periférico ou no fígado, venham no futuro a encontrar evidência de parasitemia activa ou hipnozoitos, dado que até à presente data estes estudos não tinham sido efectuados em doentes com EMH. Nesta doente, a presença de DNA do *Plasmodium* para as duas espécies referidas levanta a hipótese da EMH não estar apenas relacionada com crises palúdicas frequentes, mas também com a presença crónica de parasitemia, não detectável microscopicamente. Por sua vez, a parasitemia crónica poderá causar uma estimulação constante do sistema imune, complementando desta forma as teorias actuais sobre a patogénese da EMH.

É discutível se o tratamento é necessário, com base apenas na pesquisa positiva do DNA do plasmódio, na ausência de formas de plasmódio no sangue periférico e de febre, num doente proveniente de uma área endémica. Considerámos o tratamento duplamente necessário. Em primeiro lugar, dada a patogénese conhecida da EMH, pensámos ser absolutamente necessária a erradicação desta infestação. Em segundo lugar, existe um risco epidemiológico, podendo esta doente, em contacto com o vector, ser teoricamente fonte de infecção. A escolha dos fármacos anti-palúdicos baseia-se num estudo recente, onde se verificou mais de 90 % de resistência à cloroquina em São Tomé e Príncipe¹⁷.

A identificação de *Schistosoma intercalatum* nesta doente integra-se no resultado de um estudo recente, em que se confirma ser este o *Schistosoma* humano que infesta o homem em São Tomé e Príncipe¹⁸. Foi necessária a

realização de biópsia hepática para excluir a schistosomiase hepatoesplénica. As alterações histológicas hepáticas mais características de EMH, embora inespecíficas, são a presença de linfocitose sinusoidal, hiperplasia das células de *Kupffer*, por vezes infiltração celular inespecífica e fibrose dos espaços porta^{3,16}. A necrose de hepatocitos em associação com a deposição de ovos, fibrose peri-portal, infiltração linfoplasmocitária e nódulos fibroialinos está descrita no envolvimento hepático causado pelo *S. intercalatum*¹⁹. Na doente, os aspectos descritos não excluem totalmente uma schistosomiase hepática, pois a biópsia pode não ter atingido um local de deposição ovular. De qualquer forma, o *S. intercalatum* raramente afecta o fígado¹⁹, o grau de fibrose era mínimo e o aspecto mais saliente era a hiperplasia das células de *Kupffer*, associado a um infiltrado linfocitário. Recentemente, foi proposto que a biópsia hepática não seria necessária para o diagnóstico de EMH², mas ela pode ser útil para excluir diagnósticos tais como a schistosomiase hepatoesplénica²⁰, como este caso exemplifica.

A grande preocupação dos autores que mais recentemente se debruçaram sobre a EMH, é de que esta possa estar relacionada com a presença ou eventual desenvolvimento de linfoma maligno. A proliferação policlonal de linfócitos B causada pela exposição frequente à malária pode transformar-se em proliferação monoclonal, envolvendo translocações cromossómicas²¹. A EMH com linfócitos vilosos e o linfoma esplénico com linfócitos vilosos (LELV) podem ser indistinguíveis, excepto pela análise molecular dos linfócitos²². Recentemente foi proposto que os critérios de EMH incluíssem evidência da natureza policlonal dos linfócitos².

A demonstração da natureza monoclonal dos linfócitos pode ser efectuada por imunofenotipagem para caracterização dos marcadores de superfície dos linfócitos, pela identificação das cadeias leves das imunoglobulinas associadas aos linfócitos² e pela demonstração de alterações do gene da cadeia pesada da imunoglobulina ou do gene do receptor dos linfócitos T, por meio de uma sonda específica de DNA^{2,21}.

Nos países sem técnicas de imunofenotipagem ou de biologia molecular pode ser muito difícil distinguir entre EMH e situações de malignidade, como por exemplo na LLC²¹. Doentes com linfoma e LLC podem também mostrar uma resposta inicial aos fármacos anti-palúdicos^{2,21} e o facto de alguns doentes com EMH se tornarem resistentes ao tratamento com antimaláricos e apresentarem linfoproliferação clonal faz supor que esta entidade possa evoluir para uma doença linfoproliferativa maligna²¹. No Ghana, 15 de 22 doentes com linfócitos vilosos e

esplenomegalia gigante tinham um linfoma esplênico de células B, identificados por imunofenotipagem²² e outro estudo revelou que os doentes sem resposta adequada aos antimaláricos, apresentavam alterações do gene da cadeia pesada da imunoglobulina²³. O fenotipo dos marcadores de membrana do linfócito B, compatível com o diagnóstico de LELV apresenta positividade forte para o CD22+ e FMC7+, com ou sem co-expressão de CD5+ e CD23+¹¹, o que os distingue de outras leucemias de células B e T²⁴.

Nesta doente, o aumento da expressão dos antígenos FMC7+ e CD20+ na membrana dos linfócitos B poderá reflectir uma diferenciação destas células^{25,26} ou uma activação das mesmas²⁷, sem critérios de monoclonalidade. A ausência de linfocitose, habitualmente presente nos doentes provenientes de África e a ausência de envolvimento medular, são também contra a hipótese de LELV, habitualmente associado a um aumento dos linfócitos circulantes, 30 % dos quais podem ser vilosos. É no entanto, de salientar que os marcadores da membrana dos linfócitos nesta doente são sobreponíveis aos encontrados no LELV, o que, em conjunto com o quadro clínico, nos faz pensar num estado de transição para uma doença monoclonal. Desconhece-se se a evolução para a malignidade não ocorre ou é retardada fora da área endémica, existindo portanto uma grande necessidade de vigilância destes doentes.

Nas áreas endémicas e sem terapêutica, a EMH tem uma alta mortalidade (26 % de 75 adultos num estudo efectuado ao longo de 6,5 anos)²⁸. A instituição de anti-maláricos em dose profiláctica diminuiu significativamente a morbidade e mortalidade resultantes¹⁶. Para o tratamento da EMH em área endémica utilizam-se anti-maláricos apropriados para as sensibilidades conhecidas localmente, em dose profiláctica, durante toda a vida do doente³. A redução das dimensões do baço pode levar meses e a sua normalização pode levar mais de um ano. No entanto, a ausência de redução das dimensões do baço, pelo menos nos três meses após o início da terapêutica, deve levantar a suspeita de estarmos perante outro diagnóstico que não o de EMH³. A suspensão da terapêutica na área endémica leva à recidiva num período de cerca de três meses^{29,30}.

Até à presente data, não foram utilizados métodos que permitam detectar parasitémias “submicroscópicas” nos doentes com EMH, não sendo enfatizado o papel da terapêutica curativa. Também não existem recomendações precisas para o caso de doentes que se mantêm fora da área endémica após o diagnóstico. Se de facto a EMH fosse apenas devida à estimulação imunitária crónica por crises palúdicas de repetição, não seria necessário realizar terapêutica fora da área endémica. Na realidade, o único

caso descrito do tratamento de EMH fora da área endémica, apenas melhorou com a instituição de doses profilácticas de anti-maláricos, sendo atribuído à cloroquina um efeito imunomodulador do sistema imune³¹. Desta forma parece-nos mais prudente instituir terapêutica com doses profilácticas de anti-maláricos até à normalização da situação clínica.

A EMH permanece uma entidade clínica rara e obscura, merecedora de uma investigação mais aprofundada em zonas endémicas. Nesta doente, a esplenomegalia e a detecção de marcadores da membrana dos linfócitos, em tudo tão semelhante ao linfoma esplênico com linfócitos vilosos, levanta a suspeita de uma fase evolutiva para malignidade. A curto prazo (seguimento clínico de oito meses), as alterações parecem reversíveis, dada a excelente resposta à terapêutica instituída. O facto inédito de ter sido detectada parasitémia com base na pesquisa de DNA para o *Plasmodium* faz pensar na eventualidade da infecção latente ser também importante na patogénese desta entidade clínica.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Helminologia do IHMT pela realização da serologias para *Schistosoma* onde é preparado o antigéneo utilizando *S. mansoni*.

A Maria Rosário Lobo, Ricardina Matos, Cristina Gamelas e Anderson Fernandes, de Patologia Clínica do Hospital de Egas Moniz, pelo apoio laboratorial prestado.

A Manuela Maya, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Egas Moniz, pelos resultados histológicos.

A Paula Peixe, do Serviço Gastroenterologia do Hospital de Egas Moniz, pela realização dos exames endoscópicos.

A Isabel Ribeiro, Serviço de Hematologia, pelos comentários interessantes e revisão do manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. BRYCESON A, FAKUNLE YM, FLEMING AF et al: Malaria and Splenomegaly (letter). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77: 879.
2. BATES I, BEDU-ADDO G: Review of diagnostic criteria of hyper-reactive malarial splenomegaly. *Lancet* 1997; 349: 1179.
3. FAKUNLE YM: Tropical Splenomegaly. *Clin Hematol* 1981;10:963-975.
4. DAVID DE MORAIS JA: Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou “Síndrome de Esplenomegalia Tropical”: a propósito dos primeiros casos diagnosticados em Angola. *An. do Instituto de Higiene e Med. Trop* 1979/1980; (6) 1-4: 49-61.
5. DAVID DE MORAIS JA: Esplenomegália macroglobulinémica de Charmot ou “Síndrome de Esplenomegalia Tropical”: apresentação do primeiro caso diagnosticado em Angola e revisão da literatura mundial. *An. do Instituto de Higiene e Med. Trop* 1977/1978; (5) 1-4: 294-323.

6. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1994; 330:775-781
7. TORRES J, NOYA O, MONDOLFI A, PECENO C, BOTTO C: Hyperreactive malarial splenomegaly in Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39(1):11-4
8. BHATIA KK, CRANE GG: HLA heterozygosity and hyperreactive malarious splenomegaly in the Upper Watut Valley of Nova Guinéa. *P N G Med J* 1989; 32(4):277-86
9. SERJEANTSON SW, CRANE GG: Analysis of the patterns of inheritance of splenomegaly and serum IgM levels in the Watut of Nova Guiné. *Hum Biol* 1991; 63(2):115-28
10. GREENWOOD BM, GROENENDAAL F, BRADLEY AK et al: Ethnic differences in the prevalence of splenomegaly and malária in The Gambia. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81(4):345-54
11. ZINGMAN BS, VINER BL: Splenic Complications in Malária: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 223-32
12. HOFFMAN SL, PIESENS WF, RATIWAYANTO S et al: Reduction of suppressor T lymphocytes in the tropical splenomegaly syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310:337-341
13. PIESENS WF, HOFFMAN SL, WADEE AA et al: Antibody-mediated killing of suppressor T lymphocytes as a possible cause of macroglobulinemia in the tropical splenomegaly syndrome. *J Clin Invest* 1985; 75(6):1821
14. FERREIRA AW: "Immunodiagnostico de la malaria", In *Diagnostico de malaria*. Public Científica nº 512, Org. Pan. De la Salud, Oficina Regional de OMS, Ed. F. J. Lopez Antuñano y Gabriel Schmunis, (pp.141)
15. SNOUNOU G, PINHEIRO L, GONÇALVES A et al: The importance of sensitive detection of malaria parasites in the lumen and insect hosts in epidemiological studies, as shown by the analysis of field samples from Guinea-Bissau. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 649-653
16. CRANE GC: Hyperreactive Malarious Splenomegaly (Tropical Splenomegaly Syndrome). *Parasitol Today* 1986; 2(1): 4-9.
17. LOUREIRO LF, CESÁRIO AM, FRANCO AS et al: Malária in São Tomé e Príncipe: prevalence and drug susceptibility. *Ann Trop Med Parasitol* 1996; 90 (2): 223-224
18. SOUTHGATE VR, ROLLINSON D, KAUKAS A et al: Schistosomiasis in the Republic of São Tomé and Príncipe: characterization of *Schistosoma intercalatum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 479-486
19. RICHARD-LENOBLE D, KOMBILA M, DUONG TH, GENDREL D: Bilharziose à *Schistosoma intercalatum*. Bilharziose récente et oubliée. *Rev Prat (Paris)* 1993, 43 (4): 432-439
20. DE COCK KM, LUCAS SB, REES PH, HODGEN AN, JUPP RA, SLAVIN B: Obscure splenomegaly in the tropics that is not the tropical splenomegaly syndrome. *Brit Med J* 1983; 287:1347-1348
21. JIMMY EO, BEDU-ADDO G, BATES I, BEVAN D, RUTHERFORD TR: Immunoglobulin gene polymerase chain reaction to distinguish hyperreactive malarial splenomegaly from 'African' chronic lymphocytic leukaemia and splenic lymphoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90(1):37-9
22. BATES I, BEDU-ADDO G, BEVAN DH, RUTHERFORD TR: Use of immunoglobulin gene rearrangements to show clonal lymphoproliferation in hyper-reactive malarial splenomegaly. *Lancet* 1991; 337 (8740): 505-7
23. BATES I, BEDU-ADDO G, RUTHERFORD TR, BEVAN DH: Circulating villous lymphocytes—a link between hyperreactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91(2):171-4
24. MATUTES E, MORILLA R, OWUSU-ANKOMAH K, HOULIHAN A, CATOVSKY, D: The Immunophenotype of Splenic Lymphoma with Villous Lymphocytes and its Relevance to the Differential Diagnosis with other B-Cell Disorders. *Blood* 1994; 83 (6): 1558-1562
25. MURPHY JJ, YAXLEY JC, NORTON JD: Evidence for protein kinase C-independent pathways mediating phorbol ester induced plasmacytoid differentiation of B chronic lymphocytic leukemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1092(1):110-8
26. FERRO LM, ZOLA H: Modulation of expression of the antigen identified by FMC7 upon human B-lymphocyte activation: evidence for differences between activation in vivo and in vitro. *Immunology* 1990, 69(3):373-8
27. RIJKERS GT, DOLLEKAMP I, ZEGERS BJ: Evidence that FMC7 is a human B cell differentiation antigen. *Immunol Lett* 1990, 24(4):261-4
28. CRANE GG, WELLS JV, HUDSON P: Tropical Splenomegaly Syndrome in New Guinea. I Natural History. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972; 66 (5): 724-732
29. Anónimo (1967). Tropical Splenomegaly Syndrome. *Br Med J* 4, 614
30. DAVID-WEST AS: Relapses after Withdrawal of Proguanil Treatment in Tropical Splenomegaly Syndrome. *Br Med J* 1974; 3: 499-501
31. BETTICHER DC, NICOLE A, PUGIN P, REGAMEY C: The hyperreactive malarial splenomegaly syndrome in a European: has the treatment a modulatory effect on the immune system? [letter]: *J Infect Dis* 1990; 161(1):157-9