

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

**ESTUDO DA DEFICIÊNCIA DE MIELOPEROXIDASE EM
UM GRUPO POPULACIONAL DE FORTALEZA**

Rachel Petrola Jorge Bezerra

Fortaleza
1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Faculdade de Medicina
Departamento de Medicina Clínica

**Estudo da deficiência de mieloperoxidase em um grupo
populacional de Fortaleza**

Rachel Petrola Jorge Bezerra

**Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Hematologia e Hemoterapia
da Universidade Federal do Ceará**

Orientadoras:
Profa. Clara Maria Bastos Eloy da Costa
Dra. Alana Jocelina Montenegro de Castro

Fortaleza
1999

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	5
3. RESULTADOS	7
4. DISCUSSÃO	9
5. CONCLUSÃO	16
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	16

RESUMO

A deficiência de mieloperoxidase é uma desordem qualitativa dos neutrófilos caracterizada pela ausência parcial ou completa da atividade da mieloperoxidase. Essa condição pode ser hereditária ou adquirida.

A análise de 15 casos que apresentaram deficiência de mieloperoxidase em hemogramas de rotina realizados no laboratório Emílio Ribas em contadores automáticos H3 (Bayer) e ADVIA 120 (Bayer) no período de 01/03/97 a 31/01/99 mostrou uma distribuição por sexo de 08 homens e 07 mulheres. O índice de mieloperoxidase foi menor no H3. O histograma no canal de PEROX mostrou o mesmo padrão nos dois instrumentos. Quatro indivíduos eram irmãos. Um indivíduo realizou hemograma em quatro ocasiões (1997 e 1998) apresentando ausência de eosinófilos. De acordo com as fichas laboratoriais os indivíduos não apresentavam doença hematológica e não faziam uso de medicações (antitireoidianos, sulfonamidas, fenotiazídicos, ácido ascórbico) que interferissem com a atividade da mieloperoxidase. Os indivíduos apresentaram contagem diferencial de leucócitos normal na análise microscópica.

1. INTRODUÇÃO

A mieloperoxidase (MPO) é uma heme-proteína sintetizada por precursores granulocíticos neutrófilos e monócitos^{11,17,26}, e constitui o principal componente dos grânulos azurófilos (primários) de neutrófilos e lisossomas dos monócitos. Bioquimicamente difere da peroxidase dos eosinófilos⁹, apresentando-se como tetrâmero de peso molecular variável entre 120 kDa e 160 kDa²⁰ e composto por dois pares de peptídios de cadeias leve-pesada, tendo cada cadeia leve entre 13,5 kDa e 15 kDa e cada cadeia pesada entre 59 kDa e 60 kDa^{20,26}. Os pares de cadeias leve-pesada estão ligados entre si por ponte dissulfídica única, entre as duas subunidades leves ou as duas subunidades pesadas²⁰. Cada molécula de mieloperoxidase contém duas moléculas de ferro localizada em um grupo clorina e associada à subunidade pesada de cada par leve-pesado²⁰. A atividade da mieloperoxidase depende desse grupo clorina²⁰.

A síntese da mieloperoxidase é controlada por gene único de 10 kb composto por 11 introns e 12 exons¹¹, localizado no braço longo do cromossomo 17 na posição 17q22,23^{4,20}, próximo da translocação 15-17 que ocorre em vários casos de leucemia promielocítica aguda¹. O RNAm específico da mieloperoxidase codifica uma única proteína de 80 kDa que após glicosilação e proteólise é armazenada nos grânulos azurófilos. Para que a mieloperoxidase seja enzimaticamente ativa é necessário que ocorra a maturação proteolítica de seus precursores, incluindo processo completo pós-translacional, com a inserção de um heme¹⁹. A mieloperoxidase é produzida unicamente durante o estágio promielocítico da diferenciação granulocítica. A ausência de síntese de mieloperoxidase após a diferenciação neutrofílica está relacionada com as alterações na transcrição do gene para MPO demonstrando uma relação entre a diferenciação granulocítica e a expressão do gene da MPO²⁰.

A principal função dos neutrófilos é a de prevenir ou retardar a invasão do organismo por agentes infecciosos ou estranhos²⁸. Esse objetivo é alcançado através da fagocitose e da atividade microbicida dessas células²⁸. Neutrófilos podem eventualmente liberar substâncias diretamente no meio interno exercendo, assim, uma função secretora²⁸. Com a ocorrência da fagocitose duas respostas celulares essenciais para a atividade microbicida ideal ocorrem concomitantemente: degranulação e ativação da NADPH-oxidase^{17,20}. A degranulação se dá mediante a fusão da membrana do fagossomo com a membrana dos grânulos dos neutrófilos¹⁷. Primeiramente o conteúdo dos grânulos específicos (secundários) é depositado no fagossomo e em seguida ocorrendo a deposição do conteúdo dos grânulos azurófilos (primários)^{17,28}. Concomitantemente à degranulação ocorre a ativação da NADPH-oxidase, na membrana do fagossomo¹⁷. Essa enzima produz superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) utilizando oxigênio molecular¹⁹. Na presença de peróxido de hidrogênio e de íons cloro (Cl^-) a mieloperoxidase cataliza a formação de ácido hipocloroso ($HOCl$) e de hidroxila ($^{\cdot}OH$), envolvidos em várias funções celulares como a destruição de bactérias²⁶, fungos²⁶, células tumorais²⁶ e vírus. Além de sua função antimicrobiana o H_2O_2 e o $HOCl$ podem agir modulando a resposta inflamatória¹⁷, através da inativação de mediadores inflamatórios^{17,26}. Esses oxidantes podem ainda desnaturar proteínas tornando-as mais suscetíveis à proteólise além de ativar algumas proteases dos grânulos neutrófilos, melhorando o clearance de patógenos do sítio da infecção.

A deficiência de mieloperoxidase foi descrita pela primeira vez nos anos 60 e até a década de 80 somente 20 casos dessa deficiência haviam sido relatados^{3,7}. Com o desenvolvimento e o uso da citometria de fluxo e dos contadores automáticos de leucócitos na rotina laboratorial a deficiência de mieloperoxidase tem sido relatada com mais frequência^{3,14,20,23,28}, sendo o distúrbio mais comum da função

neutrofílica²⁷, ocorrendo com uma frequência entre 1/2000-4000 indivíduos^{7,8,11,17,26,28}.

Neutrófilos deficientes de mieloperoxidase não produzem HOCl após estimulação mas o burst respiratório mediado pela NADPH-oxidase não está afetado^{17,28}. Na verdade, sua atuação parece estar aumentada (maior velocidade e duração) com produção prolongada de superóxido e peróxido de hidrogênio, evidenciando um possível papel do HOCl na regulação da atividade oxidativa^{17,28}.

A maioria dos indivíduos com deficiência de mieloperoxidase não apresenta aumento da taxa de infecções ou qualquer outra manifestação clínica de defeito celular¹⁷, sendo identificados incidentalmente durante exames de rotina. Entretanto, estudos sugerem que indivíduos com deficiência de mieloperoxidase apresentariam maior incidência de neoplasias¹⁵. Neutrófilos deficientes de mieloperoxidase fagocitam bactérias e fungos normalmente, entretanto a atividade microbida é defeituosa, segundo ensaios *in vitro*^{17,28}, demonstrando que as células deficientes usam sistema microbida MPO-independente que é menos eficaz que o sistema MPO-H₂O₂-halóide utilizado pelos neutrófilos normais^{17,28}. Com isso, apesar de fagocitadas normalmente, algumas espécies de *Candida* e *Aspergillus* não são destruídas efetivamente^{16,22,24} e alguns indivíduos com deficiência de mieloperoxidase podem apresentar infecção fúngica disseminada^{21,28}, principalmente aqueles com diabetes mellitus associada.

A deficiência de mieloperoxidase é uma desordem heterogênea a nível molecular. Os neutrófilos podem conter precursores de alto peso molecular ou não apresentarem nenhum RNA mensageiro¹ ou proteína relacionada à mieloperoxidase.

A deficiência de mieloperoxidase pode ser completa ou parcial. A transmissão hereditária da deficiência da mieloperoxidase é caracterizada como autossômica recessiva como demonstram diversos estudos baseados na atividade da peroxidase nos leucócitos

sanguíneos¹⁹. Entretanto, outros estudos têm revelado expressão de penetrância muito variável, sugerindo transmissão mais complexa. A mieloperoxidase estaria sob controle poligênico podendo representar defeitos tanto estruturais quanto dos genes reguladores¹⁹. Estudos indicam que o defeito genético resulta de anormalidade pós-translacional posto que o precursor da mieloperoxidase foi encontrado em fagócitos de alguns pacientes mas a mieloperoxidase não. Estudos recentes mostram diferentes alterações genéticas, sugerindo que a transmissão não se daria através de traço autossômico recessivo simples mas seria o resultado de várias mutações ocorridas no gene da mieloperoxidase^{19,29}.

A deficiência de mieloperoxidase também pode se constituir numa condição adquirida, como é encontrado na gravidez, na doença de Hodgkin, nas coagulopatias, na anemia aplástica² e na intoxicação pelo chumbo. Todavia é mais comumente associada às leucemias mielóides aguda (cerca de 50% dos pacientes não tratados) e crônica (aproximadamente 20% dos pacientes) e com outras síndromes mieloproliferativas^{4,28}. Nessas condições é comum que somente algumas dentre as células mielóides circulantes apresentem a deficiência. Provavelmente aquelas produzidas pelo clone anormal²⁸. Em recém-nascidos, os índices de mieloperoxidase são normais até o nascimento, diminuem cerca de 75% após os primeiros 2 dias de vida e então retornam aos valores normais em uma semana^{25,29}. Algumas drogas como sulfonamidas, antitireoidianos, ácido ascórbico, e fenotiazídicos podem interferir negativamente na atividade da mieloperoxidase²³.

Como na maioria dos casos de deficiência de mieloperoxidase inexistente a manifestação clínica, nenhum tratamento específico é proposto. Indivíduos MPO-deficientes acometidos por infecção por fungos devem receber terapia anti-fúngica agressiva. O prognóstico é excelente para a maioria dos pacientes portadores da deficiência de MPO^{6,29}.

O presente trabalho visa verificar a ocorrência da deficiência de mieloperoxidase em usuários do laboratório Emílio Ribas, analisar os dados das fichas laboratoriais (idade, sexo, uso de medicamentos, doença hematológica), o índice de mieloperoxidase e os histogramas apresentados pelos indivíduos portadores dessa deficiência.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de 01/03/97 a 31/01/99 foram observados hemogramas de pacientes provenientes do laboratório Emílio Ribas.

Para a realização deste estudo foram utilizados dois tipos de contadores automáticos de leucócitos: o H3RTX (Bayer) e o ADVIA 120 (Bayer). Ambos usam o princípio da citometria de fluxo. Após a lise das hemácias os leucócitos são fixados e corados. Após a adição de cromógeno juntamente com o peróxido de hidrogênio, os grânulos primários dos leucócitos formam um precipitado escuro. A intensidade da coloração dos neutrófilos, eosinófilos e monócitos é dependente do grau de atividade da peroxidase. Neutrófilos coram fortemente, eosinófilos tem uma atividade intensa e monócitos têm uma atividade fraca. Linfócitos, basófilos e grandes células não coradas (LUC-large unstained cells) não apresentam peroxidase permanecendo, portanto, descoradas. A atividade da peroxidase é avaliada por difração e absorção, sendo as células caracterizadas pelo seu volume e pela atividade da peroxidase. A distribuição celular é apresentada na forma de histograma no canal de PEROX, com a atividade da peroxidase no eixo x e o tamanho celular no eixo y. Os basófilos são identificados após o tratamento com tampão ácido, sendo as únicas células que resistem a esse tratamento enquanto as células restantes perdem seu protoplasma¹⁸. Os basófilos e as células nucleadas remanescentes são

representadas em áreas diferentes no histograma do canal de BASO¹⁸. Ambos os instrumentos fornecem o índice de mieloperoxidase (MPXI), um índice da atividade média da peroxidase nos neutrófilos medido pela intensidade da coloração²⁷. O valor normal do MPXI no H3 varia de -10 a $+10$ ¹³. A deficiência de MPO nos granulócitos é detectada sistematicamente na rotina hematológica pelo valor do MPXI e pela posição irregular dos neutrófilos no canal de PEROX¹³.

A figura 1 representa o histograma normal dos dois instrumentos.

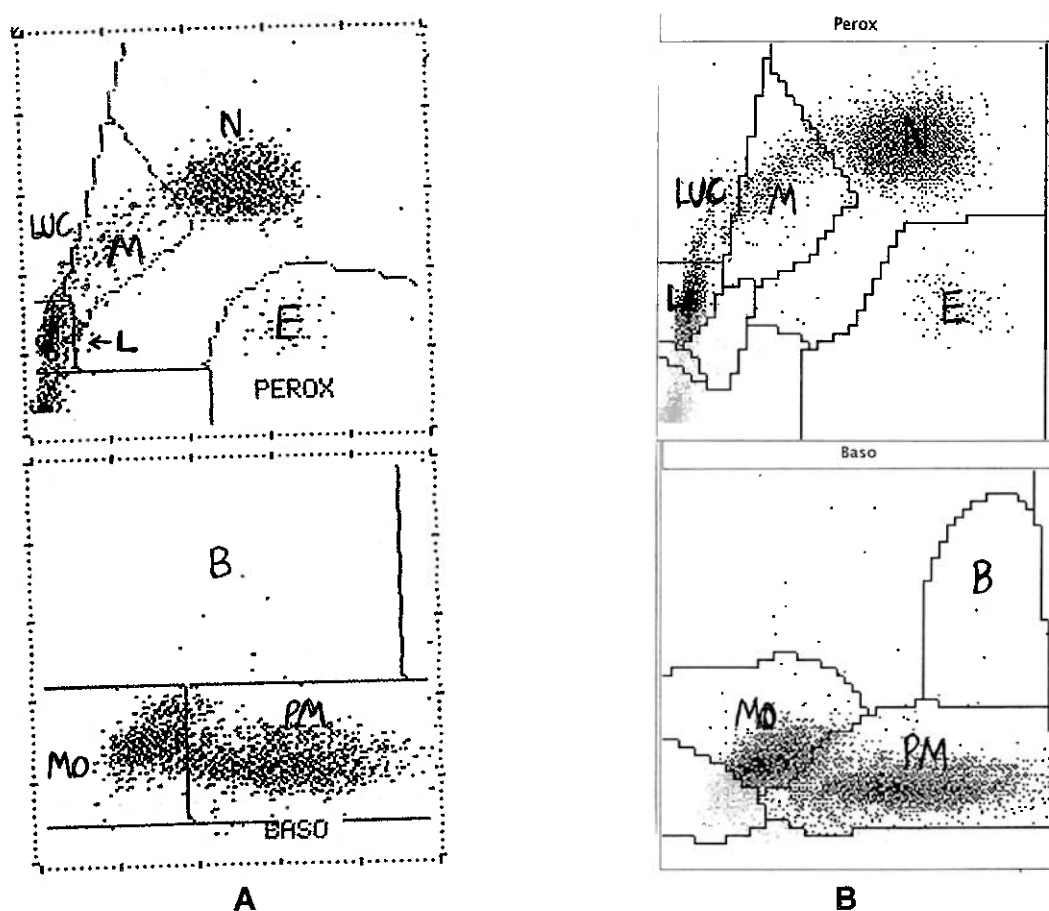


Figura 1. Histograma normal. A) H3 (Bayer) B) ADVIA 120 (Bayer). L: Linfócitos – N: Neutrófilos – E: Eosinófilos – M: Monócitos – LUC: Área de grandes células não coradas – B: Basófilos – Mo: Mononucleares – PM: Polimorfonucleares.

Nos casos estudados a confirmação foi feita através da contagem diferencial de leucócitos, ao microscópio.

Foram ainda analisadas os dados (idade, sexo, uso de medicamentos, doença hematológica) contidos nas fichas laboratoriais.

3. RESULTADOS

Durante o período de 01/03/97 a 31/01/99 (23 meses) foram realizados 147.681 hemogramas no laboratório Emílio Ribas e 47 hemogramas de 15 pacientes apresentaram deficiência de mieloperoxidase. A distribuição por sexo foi de 08 homens e 07 mulheres, com uma relação masculino/feminino de 1,14:1. A distribuição etária apresentou média aproximada de 56 anos (idade mínima 1 ano e 6 meses e máxima 81 anos e 3 meses). As distribuições por sexo e idade encontram-se representadas na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição por sexo e idade nos indivíduos com deficiência de mieloperoxidase.

IDADE	SEXO	
	Masculino	Feminino
0 - 10	1	---
10 - 20	1	---
20 - 30	---	---
30 - 40	---	1
40 - 50	---	1
50 - 60	1	2
60 - 70	2	1
70 - 80	2	2
80 - 90	1	---
TOTAL	8	7

Onze indivíduos tiveram seu primeiro hemograma realizado no H3 (Bayer). O valor médio do índice de mieloperoxidase (MPXI) nesses pacientes foi cerca de -55,9. Os indivíduos que tiveram seu primeiro hemograma realizado no ADVIA 120 (Bayer) apresentaram valor médio de MPXI de -8,8. Dentre os casos estudados nove realizaram hemograma mais de uma vez. Um deles o fez em quatro ocasiões distintas e em todas constatou-se a ausência de eosinófilos. O valor individual do índice de mieloperoxidase de acordo com o contador automático em que foi realizado o primeiro hemograma está representado na tabela 2.

Tabela 2. Valor individual do índice de mieloperoxidase (MPXI) de acordo com o contador automático de leucócitos (H3 ou ADVIA 120), em indivíduos com deficiência de mieloperoxidase.

CASO	MPXI	
	H3	ADVIA 120
1	-56,2	---
2	-50,7	---
3	-64,4	---
4	---	-16,6
5	---	9,3
6	---	-5,7
7	-58,4	---
8	-45,4	---
9	---	-22,9
10	-68,2	---
11	-59,8	---
12	-66,5	---
13	-33,7	---
14	-55,4	---
15	-62,4	---

A análise das fichas laboratoriais dos indivíduos com deficiência de mieloperoxidase não indicou nenhuma doença hematológica. Segundo as informações contidas nessas fichas nenhum desses pacientes fazia uso de medicamentos que interferissem na atividade da mieloperoxidase (antitireoideanos, sulfonamidas, fenotiazídicos, ácido ascórbico). Dois apresentavam níveis elevados de glicose (210mg/dl e 151 mg/dl). Foi constatado que quatro eram irmãos.

4. DISCUSSÃO

A deficiência de mieloperoxidase foi encontrada em 47 dos 147.681 hemogramas realizados no laboratório Emílio Ribas no período de 01/03/97 a 31/01/99. Não foi possível realizar a análise estatística para conhecer a frequência da deficiência pois não se conhecia o número de indivíduos que realizaram hemogramas nesse período, já que um mesmo indivíduo poderia ter realizado mais de um hemograma.

Os 47 hemogramas que apresentaram deficiência de mieloperoxidase foram realizados por 15 indivíduos. A frequência com que esses pacientes realizaram hemogramas variou entre 1 a 13 vezes. O número de hemogramas realizados por cada paciente com deficiência de mieloperoxidase está representado na tabela 3.

Os histogramas mostraram distribuição diferente dos neutrófilos que se apresentaram como monócitos ou como grandes células não coradas (figura 2). Dos casos estudados quatro eram irmãos, indicando deficiência de MPO hereditária, e apresentaram o mesmo padrão de histograma (figura 3). O caso que apresentou ausência de eosinófilos realizou quatro hemogramas em ocasiões distintas (07/97, 03/98, 08/98 e 11/98, respectivamente), sugerindo deficiência associada da

peroxidase dos eosinófilos. A figura 4 representa o histograma do indivíduo com ausência de células na área de eosinófilos.

Tabela 3. Número de hemogramas realizados por cada indivíduo com deficiência.

CASO	Nº DE HEMOGRAMAS
1	2
2	1
3	1
4	1
5	1
6	2
7	3
8	6
9	1
10	3
11	4
12	3
13	4
14	13
15	2
TOTAL	47

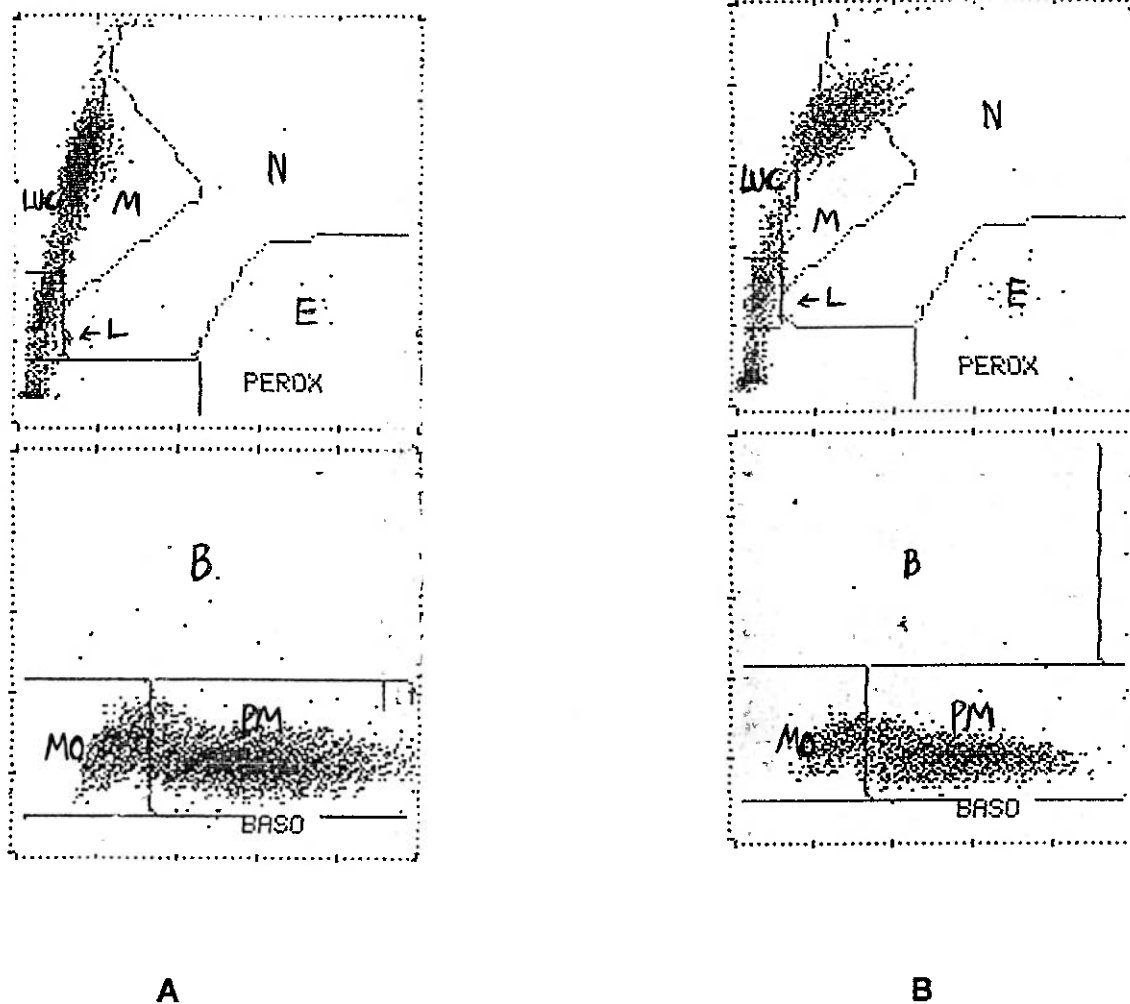
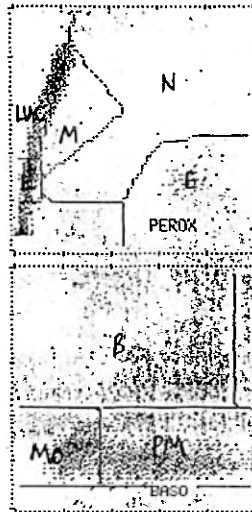
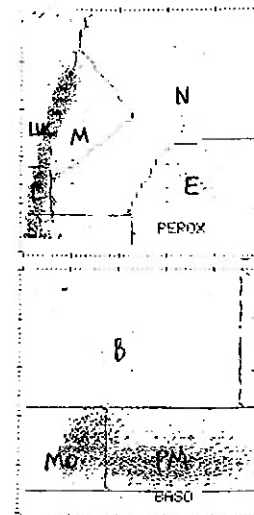


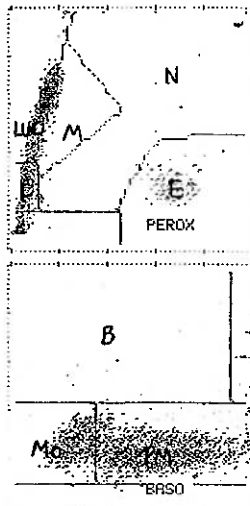
Figura 2. Dois padrões de histogramas do H3 em indivíduos com deficiência de mieloperoxidase. **A)** Neutrófilos localizados na área de LUC. **B)** Neutrófilos localizados na área de monócitos. L: Linfócitos – N: Neutrófilos – E: Eosinófilos – M: Monócitos – LUC: Área de grandes células não coradas – B: Basófilos – Mo: Mononucleares – PM: Polimorfonucleares.



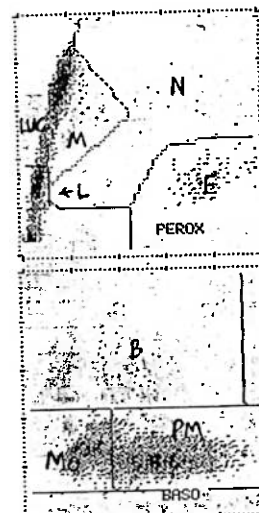
1



2



3



4

Figura 3. Histogramas do H3 dos quatro irmãos. Neutrófilos apresentam-se localizados na área de LUC. L: Linfócitos – N: Neutrófilos – E: Eosinófilos – M: Monócitos – LUC: Área de grandes células não coradas – B: Basófilos – Mo: Mononucleares – PM: Polimorfonucleares.

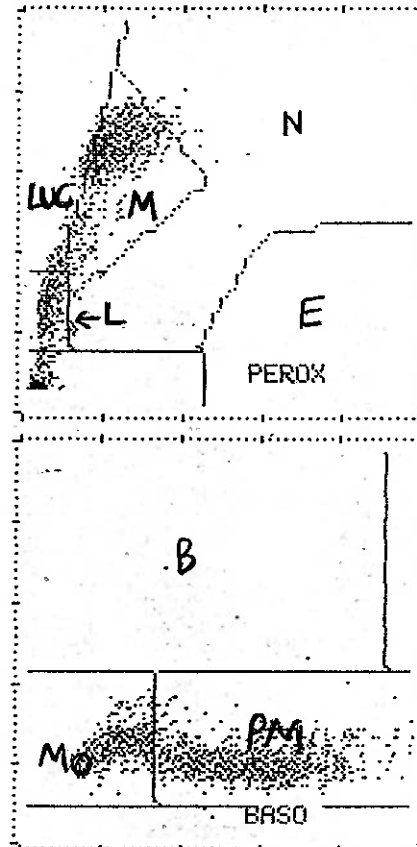


Figura 4. Histograma do H3 no indivíduo que apresentou deficiência de mieloperoxidase. Neutrófilos localizados nas áreas de monócitos e LUC. Área de eosinófilo completamente vazia.

Os pacientes que tiveram seu primeiro hemograma realizado no H3 (Bayer) apresentaram índice de mieloperoxidase que variou entre -66,5 a -33,7 (média -55,9). Nos pacientes que tiveram seu primeiro exame realizado no ADVIA 120 (Bayer) o índice variou de -22,9 a 9,3 (média -8,8). A média do MPXI encontrada nos indivíduos que realizaram hemograma no H3 foi menor, mas o padrão do histograma no canal de PEROX foi semelhante nos dois instrumentos (figura 5). Estudo comparativo fornecido pela Bayer dos parâmetros hematológicos entre os dois contadores automáticos não faz referência ao índice de mieloperoxidase.

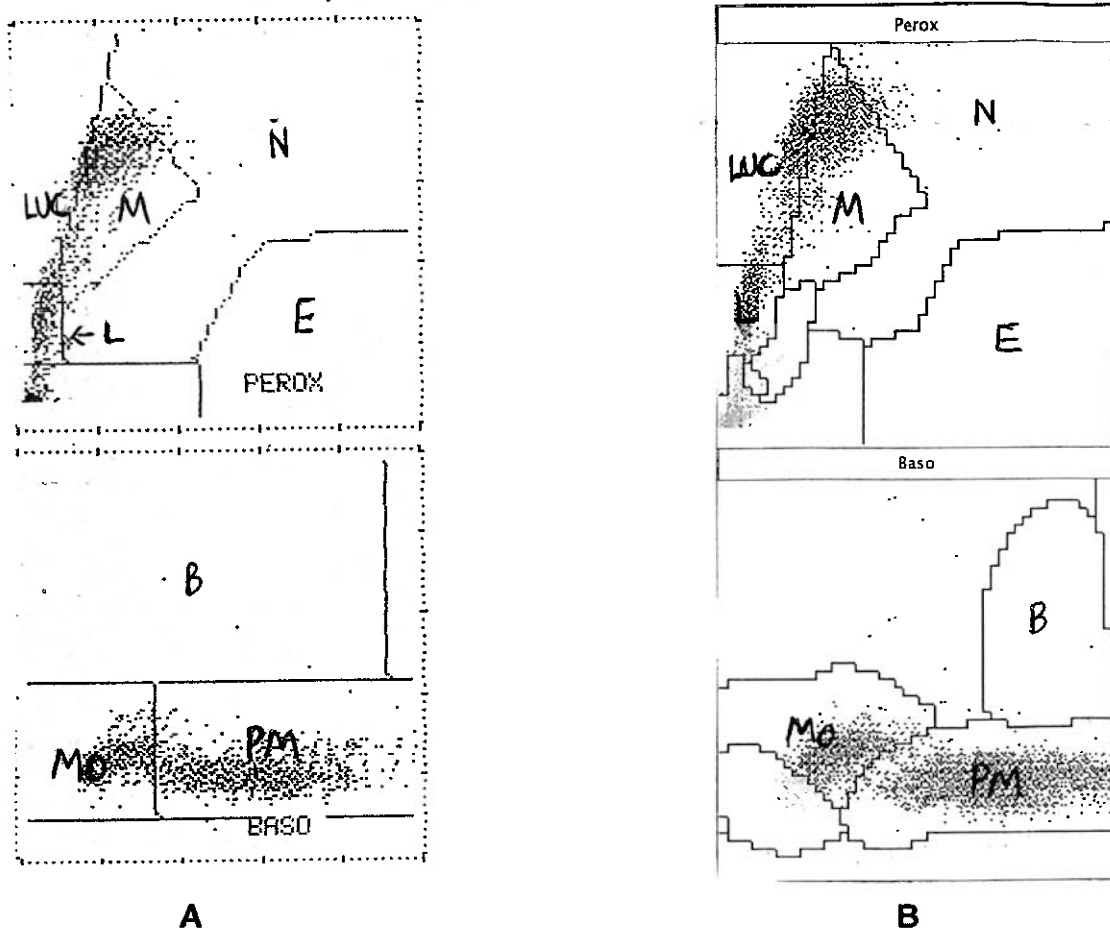


Figura 5. Histogramas em indivíduo com deficiência de mieloperoxidase. A) H3 B) ADVIA 120. L: Linfócitos – N: Neutrófilos – E: Eosinófilos – M: Monócitos – LUC: Área de grandes células não coradas – B: Basófilos – Mo: Mononucleares – PM: Polimorfonucleares.

A análise dos resultados de três indivíduos que realizaram hemogramas em ocasiões diferentes no H3 e ADVIA 120 mostrou valor do MPXI menor no H3. Estudo realizado confirma os valores normais do MPXI indicado pelo produtor do H3¹³. Não encontramos estudos confirmando os valores normais no ADVIA 120. Os casos analisados nos dois instrumentos indicam diferença entre os valores normais do MPXI nos contadores. Esses dados estão representados na tabela 4.

Tabela 4. Valores do índice de mieloperoxidase (MPXI) de acordo com o contador automático de leucócitos (H3 ou ADVIA 120), em indivíduos com deficiência de mieloperoxidase.

CASO	MPXI	
	H3	ADVIA 120
7	-58,4	-22,7
10	-62,8	0,9
11	-59,8	-32,2

A distribuição por idade e sexo foi semelhante a encontrada em outros estudos³. Segundo as fichas laboratoriais os indivíduos não faziam uso de medicações que interferissem na atividade da mieloperoxidase, bem como não apresentavam doença hematológica. Dos casos estudados quatro são irmãos, indicando deficiência hereditária de MPO.

5. CONCLUSÃO

O conhecimento da deficiência de mieloperoxidase hereditária em nosso meio, encontrada em exames hematológicos de rotina, é importante para alertar a comunidade médica para a ocorrência dessa deficiência hoje considerada freqüente.

Estudos posteriores serão importantes para que seja feita comparação com a freqüência encontrada em outras regiões.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARBISER, J.L. Genetic immunodeficiencies: cutaneous manifestations and recent progress. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.33, n.1, p.82-89, 1995.
2. BIZZARO, N., BRIANI, G., BOCCATO, P. Acquired deficiency of neutrophils in a patient with aplastic anemia (idiopathic marrow aplasia). **Acta Haematol.**, v.80, n.2, p.71-73, 1988.
3. BECKER, R., PFLGER, KH. Myeloperoxidase deficiency: an epidemiological study and flow-cytometric detection of other granular enzymes in myeloperoxidase-deficient subjects. **Ann. Hematol.**, v. 6994):199-203, 1994 Oct
4. BOXER, L.A. Neutrophils disorders: qualitative abnormalities of the neutrophil. In: BEUTLER, E. et al. Williams hematology. 5.ed. McGraw-Hill, Inc, 1995. Cap.83, p.839.

5. COCCHI, P., COCCHI, C.J.R. Neuromediated myeloperoxidase deficiency. **Am. J. Dis. Child.**, v.144, n.7, p.746, 1990.
6. CURNUTTE, J.T. Disorders of phagocyte function. In: HOFFMAN, R. et al. Hematology basic principles and practice. 2.ed. Churchill Livingstone, 1995. Cap.54, p.802.
7. FODEN, A.P., PARTRIDGE, J.W., STEYTLER, J.G. Early recognition of hereditary myeloperoxidase deficiency by flow-through differential cell counters (letter). **S. Afr. Med. J.**, v.73, n.11, p.680-681, 1988.
8. FROMM, P., QUITT, M., AGHAÏ, E. The mean leukocyte myeloperoxidase index in hematological patients. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.92, n.6, p.791-793, 1989.
9. GROOSSL, N.A., CANDEL, A.G., SHRIT, A., SCHUMACHER, H.R. Myeloperoxidase deficiency and severe sepsis. **J. South. Med.**, v.86, n.7, p.832-836, 1993.
10. KITAHARA, M., EYRE, H.J., SIMONIAN, Y., ATKIN, C.L., HASSTEDT S.J. Hereditary mieloperoxidase deficiency. **Blood**, v.57, n.5, p.888-893, 1981.
11. KIZAKI, M., MILLER, C.W., SELSTED, M.E., KOEFFLER, H.P. Myeloperoxidase (MPO) gene mutation in hereditary MPO deficiency. **Blood.**, v.83, n.7, p. 1935-1940, 1991.
12. KUTTER, D., THOMA, J.,AL-HAIDARI, K., TRIERWEILER, P. Coexistence of two distinct populations of neutrophilic granulocytes, one normal and one partial MPO-deficient. **Acta Clin. Belg.**, v.48, n.6, p.401-404, 1993.

13. KUTTER, D., MUELLER-HAGEDON, S., FORGES, T. A case of eosinophil peroxidase deficiency. **Ann. Hematol.**, v.71, n.6, p.315-317, 1995.
14. LANZA, F., LATORRACA, A., MUSTO, P., FERRARI, L., MORETTI, S., ZABUCCHI, G., CAROTENUTO, M., CASTOLDI, GL. Cytochemically unreactive neutrophils from subjects with myeloperoxidase (MPO) deficiency show a complex pattern of immunoreactivity with anti-MPO monoclonal antibodies: a flow cytometric and immunocytochemical study. **Ann. Hematol.**, v.63, n.2, p.94-100, 1991.
15. LANZA, F., GIULIANI, AL., AMELOTI, F., SPISIANI, S., TRANIELLO, S., CASTOLDI, G. Depressed neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity in subjects affected by hereditary myeloperoxidase deficiency and secondary neoplasia. **Haematologica**, v.73, n.10, p.355-358, 1988.
16. LUDVIKSSON, B.R., THORARENSEN, O., GUDNASON, T., HALLDORSSON, S. Candida albicans meningitis in a child with myeloperoxidase deficiency. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.12, n.2, p.162-164, 1993.
17. MALECH, H.L., NAUSSEF, W.M. Primary inherited defects in neutrophil function: etiology and treatment. **Semin. Hematol.**, v.34, n.4, p.279-290, 1997.
18. MULLER-HAGEDORN, S., FORGES, TH., KUTTER, D., CONRAD, R. A case of total peripheral aneosinophilia associated with complete deficiency of myeloperoxidase. **Acta. Clin. Belg.**, v.51, n.4, 1996.

19. NAUSSEF, W.M., COGLEY, M., BOCK, S., PETRIDES, PE. Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the RW569W missense mutation. **J. Leukoc. Biol.**, v.63, n.2, p.264-269, 1998.
20. NAUSSEF, W.M., OLSSON, I., ARNLJOTS, K. Biosynthesis and processing of myeloperoxidase – a marker for myeloid cell differentiation. **Eur. J. Haematol.**, v.40, n.2, p.97-100, 1988.
21. NGUYEN, C., KATNER, HP. Myeloperoxidase deficiency manifesting as pustular candidal dermatitis. **Clin. Infect. Dis.**, v.24, n.2, p.258-260, 1997.
22. OKUDA, T., YASUOKA, T., OKA, N. Myeloperoxidase deficiency as a predisposing factor for deep mucocutaneous candidiasis: a case report. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.49, n.2, p. 183-186, 1991.
23. PARRY, M.F., ROOT, R.K., METCALF, B.A., DELANEY, K.K., KAPLOW, L.S., RICHAH, W.J. Mieloperoxidase deficiency prevalence and clinical significance. **Ann. Int. Med.**, v.95, n.3, p.293-301, 1981.
24. REX, J.H., BENNETT, J.E., GALLIN, J. I., MALECH, H.L., MELNICK, D.A. Normal and deficient neutrophils can cooperate to damage *Aspergillus fumigatus* hyphae. **J. Infect. Dis.**, v.162, n.2, p.523-528, 1990.
25. RIDER, E.D., CHRISTENSEN, R.D., HALL, D.C., ROTHSTEIN, G. Myeloperoxidase deficiency in neutrophils of neonates. **J. Pediatr.**, v.112, n.4, p.648-651, 1988.

26. ROMANO, M., DRI, P., DALDAT, L., PATRIARCA, P., BARALLE, F.E. Biochemical and molecular characterization of hereditary myeloperoxidase deficiency. **Blood**, v.90, n.10, p.4126-4134, 1997.
27. SIMSON, E., ROSS, D.W., KOCHER, W.D. Atlas of automated cytochemical hematology. Technicon Instruments Corporation, 1988. p.62-63
28. SKUBIPZ, K.M. Quantitative disorders. In: LEE, G G.R. et al. **Wintrobe's clinical hematology**. 10.ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998. Cap.74, p.1899-1900.
29. STOSSEL, T.P., BABIOR, B.M. Structure, function, and functional disorders of the fagocyte system. In: HANDIN, R.I., LUX, S.E., STOSSEL, T.P. **Blood principles & practice of hematology**. Philadelphia: J.B. LIPPINCOTT COMPANY, 1995. Cap.19, p.604-605.