

## COMPROMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA E EOSINOFILIA NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

M.A. SHIKANAI-YASUDA (1,2), Y. HIGAKI (2), D.E. UIP (2), N.S. MORI (3), G. DEL NEGRO (2),  
N.T. MELO (4), R.U. HUTZLER (2) & V. AMATO NETO (2)

### RESUMO

São descritos 3 casos de paracoccidioidomicose com a forma aguda da doença, nos quais formas leveduriformes de *Paracoccidioides brasiliensis* foram visualizadas ao exame direto de medula óssea, sendo a cultura também positiva em um caso. Salienta-se o acometimento do sistema fagocítico-mononuclear e a ausência de resposta às provas cutâneas de hipersensibilidade tardia a antígenos microbianos e de *P. brasiliensis* em todos, bem como a gravidade do quadro clínico e lesões ósseas generalizadas em um caso, com 20.260 eosinófilos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico. Os autores discutem o possível papel do eosinófilo na interação hospedeiro-parasita na paracoccidioidomicose, sugerindo que a ativação de subpopulação TH 2 e o aumento de secreção de IL 5 e de GM-CSF possam estar relacionados à grande eosinofilia presente no caso mais grave.

**UNITERMOS:** *Paracoccidioides brasiliensis*, Paracoccidioidomicose, Eosinófilos, Medula óssea.

### INTRODUÇÃO

É pouco relatado o acometimento da medula óssea na paracoccidioidomicose. Em 1935, RAMOS et al.<sup>25</sup> descreveram um caso de doença generalizada, comprometendo ossos, tegumento, gânglios generalizados, baço, testículo e medula óssea, na qual *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) foram visualizados ao exame direto. Relataram também a presença de formas arredondadas com duplo contorno, sugestivas deste fungo, na medula óssea de outro paciente com acometimento visceral e ganglionar, que apresentava 31.775 eosinófilos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico, sem informar sobre presença de parasitoses intestinais.

Grande eosinofilia de 23.103 células/mm<sup>3</sup> foi também descrita por DIAS<sup>8</sup>, em 1937, em paciente com 35 anos de idade, com adenomegalia generalizada e hepatomegalia, no qual o diagnóstico fora realizado pelo encontro do fungo em material de biópsia ganglionar.

A pesquisa de *P. brasiliensis* em medula óssea, por exame micológico direto e cultura, foi realizada por LACAZ e CERRUTI<sup>17</sup> em 28 casos, com diversas formas clínicas, resultando negativa em todos eles.

Em 1955, PIMENTA DE MELLO<sup>23</sup> relatou caso com grande número de granulomas blastomicóticos em medula óssea, havendo raros linfócitos e grande número de mielócitos e eosinófilos segmentados.

Posteriormente, entre 1976 e 1987<sup>14,18,26,27</sup> foram descritos 9 casos, nos quais *P. brasiliensis* fora visualizado ou cultivado em aspirado ou em fragmento de medula óssea. Na sua maioria, referiam-se a doentes com menos de 30 anos de idade, com acometimento ósseo e do sistema fagocítico mononuclear. Um paciente, com 61 anos de idade, apresentou como doença de base enfermidade

(1) Laboratório de Imunologia Médica do Hospital das Clínicas da FM-USP (LIM-48).

(2) Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da FM-USP.

(3) Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da FM-USP.

(4) Laboratório de Micologia Médica do Hospital das Clínicas da FM-USP (LIM-53).

Endereço para correspondência: Dra. M.A. Shikanai-Yasuda, Faculdade de Medicina da USP, LIM-48, Av. Dr. Arnaldo 455, 01246 São Paulo, SP, Brasil.

mieloproliferativa, tratada com drogas imunodepressoras. Não se pôde estabelecer relação entre eosinofilia e presença do fungo na medula óssea na maioria desses casos, dada a presença de níveis não muito elevados de eosinófilos no sangue periférico, por vezes associados a parasitoses intestinais ou comprometimento de suprarenal.

Por outro lado, no estudo de mielograma em 27 casos, CUNHA et al.<sup>7</sup> não informaram sobre a presença de *P. brasiliensis*. Encontraram com maior frequência taxa elevada de promielócitos eosinófilos e, com menor frequência, aumento da série eosinofílica em todo o setor. No sangue periférico, observaram eosinofilia em 22 casos, com valor máximo de 16.087 por mm<sup>3</sup> em paciente com queixa de tumorações abdominais, sendo negativo o exame parasitológico de fezes neste caso. Valores elevados de eosinófilos ocorreram independentes da forma clínica e na ausência de parasitose intestinal.

Revisando também 81 casos com forma aguda e crônica, a maioria com doença ativa, SHIKANAI-YASUDA et al.<sup>29</sup> relataram eosinofilia em 15 deles, descrevendo níveis bastante elevados em um caso de paciente com a forma juvenil e em outro com a forma crônica.

### CASUÍSTICA

No presente trabalho, são descritos 3 pacientes com a forma aguda, grave, com presença de formas leveduriformes de *P. brasiliensis* em exame direto de medula óssea e, em um caso, também com isolamento do fungo em cultura, todos com elevação transitória de número de eosinófilos no sangue periférico.

#### Caso número 1

Paciente com 27 anos de idade, referia emagrecimento de 10 kg em 2 meses, febre e pústulas há 1 mês. O diagnóstico inicial fora de leucemia eosinofílica. Observaram-se, ao exame físico, adenomegalia generalizada hepato-esplenomegalia e anemia. A hemoglobina era de 9,9g/dl, os leucócitos 28.000/mm<sup>3</sup>, com 20.260 eosinófilos/mm<sup>3</sup> (1% bastonetes, 13% segmentados, 72% eosinófilos, 2% basófilos, 11% linfócitos e 2% monócitos). O mielograma mostrou necrose celular e presença de *P. brasiliensis* ao exame direto, tendo o fungo também sido isolado em cultura. As provas cutâneas de hipersensibilidade tardia reali-

zadas com PPD, tricofitina, levedurina, varidase, paracoccidiodina foram negativas. A reação de imunodifusão em gel de ágar foi positiva, bem como as reações de contraímunoeletroforese (título 512) e fixação de complemento-micrométodo (título 16). Observaram-se, através da utilização de anticorpos monoclonais e conjugados marcados por fluoresceína, diminuição de subpopulação de linfócitos CD<sub>3</sub>·CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> e aumento de linfócitos B. A dosagem de IgG sérica por imunodifusão radial revelou 7250mg/100ml. A albumina sérica foi de 2,6g/dl. Havia lesões líticas em clavículas, costelas, crânio, coluna torácica e omoplatas. Embora recebesse medicamento eficaz, como a anfotericina B, nódulos frios, ricos em *P. brasiliensis*, continuaram aparecendo sobre as lesões ósseas. Recebeu seqüencialmente sulfadiazina, anfotericina associada e rifampicina 80 (dias), miconazole (30 dias), anfotericina associada ao ketoconazol (57 dias). Tais lesões diminuíram com dose total de anfotericina de 5,6 gramas, sendo então medicada com ketoconazol e posteriormente com itraconazol, na vigência dos quais ocorreu o aparecimento de nódulos com características similares às descritas. Aproximadamente 3 anos após o início da terapêutica com anfotericina B, estando sem atividade clínica e com títulos de anticorpos séricos menores de 32 por reação de contraímunoeletroforese, foi introduzida a sulfametoxipiridazina. Os eosinófilos persistiram nos níveis iniciais por aproximadamente 21 dias, diminuíram para 11.660/mm<sup>3</sup> em 28 dias, normalizando-se após 3 meses de terapêutica com anfotericina B. Embora fosse negativo o exame parasitológico de fezes, realizado pelos métodos de Faust, Baermann-Rugai e Hoffman, por ocasião das maiores eosinofilias, refere ter recebido anti-helmíntico no início do quadro. A pesquisa de *P. brasiliensis* foi positiva na medula óssea até 5 meses após o início da terapêutica com anfotericina B. A paciente evoluiu bem do 4º ao 6º ano após ter iniciado o tratamento, recebendo sulfametoxipiridazina, quando foi a óbito por acidente.

#### Caso número 2

Paciente de 18 anos, com história de 3 meses de adenomegalia generalizada, fistulizante. Cinco anos antes, fora operada por apresentar paracoccidiodomicose intestinal, passando a receber ketoconazol, que abandonou após 5 meses de tratamento. Ao exame físico, encontrava-se descolorada ++, com adenomegalia generalizada e hepatomegalia. Tanto a punção biópsia de

linfonodo como de medula óssea e de laringe revelaram a presença de *P. brasiliensis* ao exame direto. No mielograma, a percentagem de eosinófilos era de 0,5%. O hemograma realizado à internação mostrou 8,9g/dl de hemoglobina e 11.900 leucócitos com 1.785 eosinófilos. As provas cutâneas de hipersensibilidade tardia aos antígenos PPD, tricofitina, levedurina, varidase e paracoccidiodina foram negativas. As seguintes reações sorológicas foram positivas: contraímunoeletroforese (título 128) e imunofluorescência indireta (título 128). A albumina sérica foi de 2,99g/dl e a gamaglobulina de 2,41g/dl. Vinte e um dias após o primeiro hemograma, o número de eosinófilos era 1.194/mm<sup>3</sup> e 60 dias após, 267/mm<sup>3</sup>. O exame parasitológico de fezes, realizado pelos métodos de Faust, Baerman-Rugai e Hoffman, mostrou ovos de *Ascaris lumbricoides* e de *Trichiuris trichiura*. A paciente recebeu anfotericina B, não se encontrando fungo ao mielograma 3 meses após o início da terapêutica, não mais retornando ao hospital.

### Caso número 3

Paciente com 18 anos de idade apresentava história de fraqueza muscular, febre e dores ósseas há 2 meses. Estava descorado ++, icterico ++, com adenomegalia generalizada, fígado a 5cm do rebordo costal, na linha hemiclavicular E e baço a 10 cm do rebordo costal E, com 2 lesões nodulares de 1 cm de diâmetro em região infraclavicular E. A pesquisa de *P. brasiliensis* foi positiva ao exame direto de raspado destas lesões e em material obtido por punção de medula óssea. As reações sorológicas foram positivas: imunodifusão, contraímunoeletroforese (título 128) e fixação de complemento-macrométodo (título 44,0). As provas cutâneas de hipersensibilidade tardia aos antígenos de PPD, tricofitina, levedurina, varidase e paracoccidiodina foram negativas. Antes do início do tratamento, a hemoglobina era de 8,7/dl, os leucócitos 10.000/mm<sup>3</sup>, com 2.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup> e 850 linfócitos/mm<sup>3</sup>. Vinte dias após o primeiro hemograma, o número de eosinófilos era de 1.530/mm<sup>3</sup> e de linfócitos 1.080/mm<sup>3</sup>. A albumina à internação era de 2,8g/dl e a gamaglobulina de 4,4g/dl. O exame parasitológico de fezes foi negativo. O paciente evoluiu bem após terapêutica com anfotericina B.

### DISCUSSÃO

No presente relato, o comprometimento da

medula óssea por *P. brasiliensis* ocorreu na forma aguda da doença, com acometimento do sistema fagocítico-mononuclear. Eosinofilia foi observada nos três casos, sendo que na 1ª paciente, maior gravidade ocorreu associada a grande eosinofilia, sem dúvida não atribuível apenas à parasitose tratada.

Não se conhece o significado da eosinofilia na paracoccidiodomicose. No presente relato, e em vários da literatura<sup>18,25,27</sup>, ela se apresenta, por vezes, associada a invasão da medula óssea ou a comprometimento ósseo, não sendo muito elevado o número de eosinófilos na maioria destes casos.

No primeiro caso aqui relatado, em um caso descrito por SILVA<sup>27</sup>, com 30.744 eosinófilos/mm<sup>3</sup> no sangue periférico e num caso relatado por RAMOS et al.<sup>25</sup>, ocorreu comprometimento do sistema fagocítico-mononuclear e ósseo generalizado. Em função da possibilidade de aumento de produção de eosinófilos, em resposta a fatores estimulatórios secretados por células precursoras da medula óssea, responsáveis pela eosinofilia, pode-se sugerir que a invasão da medula óssea ou do sistema ósseo contíguo pelo fungo esteja relacionada a aumento de produção de tais fatores. Ao se considerar o primeiro caso do presente relato, pôde-se encontrar grau acentuado de necrose de todos os elementos celulares na amostra de medula óssea analisada, com predomínio de formas leveduriformes de *P. brasiliensis*. É possível que tais acometimentos não sejam os únicos responsáveis por grande eosinofilia, como sugerem os casos descritos por GONÇALVES et al.<sup>14</sup> e LONDERO et al.<sup>18</sup>, em que grandes eosinofilias não foram observadas, ou os casos de RAMOS et al.<sup>25</sup> e de DIAS<sup>8</sup>, com grandes eosinofilias, mas sem relato de acometimento ósseo, embora não tenha sido referida pesquisa sistematizada de tal acometimento.

Pôde-se observar, nesta descrição e na revisão da literatura, que grandes eosinofilias estiveram associadas a formas graves da doença. Por outro lado, a recíproca não é verdadeira: casos graves conhecidos da doença nem sempre se associaram a grandes eosinofilias, sendo possível que diferentes fatores contribuam para tais observações, como, por exemplo, a transitoriedade da eosinofilia. Pôde-se verificar, em estudo evolutivo de poucos casos, que grandes eosinofilias têm curta duração. Assim, DIAS<sup>8</sup> descreveu em um caso diminuição de eosinófilos em 30 dias para níveis equivalentes a 1/3 dos inici-

ais. No caso de SILVA<sup>27</sup>, o número de eosinófilos, caiu de mais de 30.000 para 4.320/mm<sup>3</sup> em 15 dias. No primeiro caso aqui relatado, houve diminuição de aproximadamente 50% em 1 mês e normalização após 3 meses do início da terapêutica.

Considerando-se que formas graves, disseminadas da doença, cursam com deficiência de funções mediadas por linfócito T e ativação policlonal de linfócito B<sup>1,21,22</sup>, poder-se-ia relacionar a intensa eosinofilia descrita em tais casos ao aumento da secreção de IL 5, decorrente da ativação de subpopulação TH 2. Na primeira paciente aqui descrita, ocorreram, ao lado de deficiência de resposta às provas cutâneas de hipersensibilidade tardia, diminuição do número de linfócitos CD4 e CD8 e aumento dos níveis de IgG, sugerindo que a subpopulação TH 2 pudesse estar ativada e, conseqüentemente, níveis elevados de IL 5 pudessem estar relacionados ao aumento de número de eosinófilos circulantes. Tal hipótese se baseia nos estudos experimentais conduzidos na leishmaniose<sup>10,20</sup>, que têm sugerido a ocorrência de inibição da subpopulação de linfócitos TH 1, na vigência de deficiência de reações de hipersensibilidade tardia, com concomitante ativação da subpopulação TH 2 e secreção de várias citocinas (entre as quais IL 3, IL 4 e IL 5), além da ativação policlonal de linfócitos B. Tais expressões da resposta imune, decorreriam, segundo alguns autores (revisão em MOSMANN et al.<sup>20</sup>), do tipo de antígeno apresentado, podendo então ser ativada a subpopulação TH 2 e inibida da subpopulação TH 1, com conseqüente deficiência de reações de hipersensibilidade tardia, ou ser ativada a subpopulação TH 1, com liberação de IL 2 e interferon gama e conseqüente boa expressão das reações de hipersensibilidade tardia.

A importância da IL 5 na gênese do aumento do eosinófilo no sangue e nos tecidos foi bem estabelecida em estudos conduzidos por SHER et al.<sup>28</sup>, na infecção experimental por *Schistosoma mansoni*. O emprego de anticorpos anti-IL 5 bloqueou a geração de precursores de granulócitos na medula como diminuição dos eosinófilos no sangue e nos tecidos. Não houve diminuição do tamanho dos granulomas como fora observado com o uso de soro antieosinofílico, capaz também de provocar aumento da letalidade dos animais e aumento do número de ovos no fígado. Os resultados do trabalho de SHER et al. sugerem que a formação do granuloma seja dependente de linfocinas outras que não a IL 5.

Considerando as possíveis funções dos eosinófilos, tem-se demonstrado que, em indivíduo com hipereosinofilia, ocorre diminuição da resposta de eosinófilos normais do sangue periférico a vários agentes quimiotáticos como leucotrienos, em presença de soro<sup>15</sup>. Por outro lado, é bem documentada a ação do eosinófilo como célula efetora contra vários parasitas<sup>11</sup>, tais como esquistossômulos de *Schistosoma mansoni*<sup>2,3,4,15</sup>, *Trichinella spiralis*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Amblyoma americanum*, *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania mexicana amazonensis*<sup>24</sup>. Tais evidências emergiram quer de estudos da capacidade do soro antieosinofílico de abolir a imunidade a helmintos<sup>19</sup>, quer da observação de destruição direta de parasitas por eosinófilos ou seus produtos ou ainda da citotoxicidade mediada por eosinófilos e anticorpos das classes IgG e IgE<sup>2,3,4</sup>.

A infiltração de eosinófilos ao redor de helmintos e protozoários e a degranulação de seus produtos nos parasitas sugerem que tais células possam estar envolvidas na gênese do processo inflamatório tecidual<sup>9</sup>. Tem-se também descrito sua atividade na remodelação de tecidos (in 11). Embora se tenha sugerido sua ação moduladora no processo inflamatório, através da inibição da atividade da SRSA<sup>32</sup>, histamina<sup>34</sup>, heparina e leucotrienos<sup>16</sup>, não se tem evidências deste papel "in vivo".

Considerando-se, a falência de mecanismos efetores fungicidas nos casos graves da doença, e sabendo-se que o eosinófilo pode ser encontrado ao nível do granuloma, poder-se-ia especular se tal célula teria algum papel na destruição de *P. brasiliensis*, que, à semelhança dos helmintos, seria mais dificilmente fagocitado ou digerido<sup>13</sup>. Não há referência a estudos relativos a esta interação. A transitoriedade de eosinofilia concomitante à multiplicação de *P. brasiliensis* parece não apoiar tal hipótese.

Face a essas considerações, é de grande interesse o estudo da interação entre *P. brasiliensis* - eosinófilo, através do conhecimento da relação entre grandes eosinofilias/ativação de subpopulações linfocitárias/secção de IL 3, IL 5 e da possível função desta célula na destruição de *P. brasiliensis*. É também de fundamental importância estabelecer tal relação com localização, extensão e gravidade de lesões, através da pesquisa sistematizada de comprometimento de vários órgãos,

bem como da resposta à terapêutica específica, visando uma melhor compreensão do papel do eosinófilo na interação hospedeiro-parasito na paracoccidiodomicose.

## SUMMARY

### Bone marrow involvement associated with eosinophilia in paracoccidiodomycosis

The authors described three acute paracoccidiodomycosis patients with bone marrow involvement. *P. brasiliensis* yeast forms were observed in bone marrow smears of all them, and in one case, culture also revealed fungus growth. The mononuclear phagocytic system involvement, the blood eosinophilia and the negative skin hypersensitivity responses were emphasized in all of them, as well as the severity of the disease in one case, with disseminated bone lesions and 20.260 eosinophils/mm<sup>3</sup> in peripheral blood. The authors discuss the possible role of eosinophil in the host-parasite interaction in paracoccidiodomycosis, suggesting that TH 2 subpopulation activation and increased IL 5 and GM-CSF secretions may be responsible by eosinophilia in the most severe case.

## AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Micosorologia, pela realização de reações sorológicas, ao Serviço de Alergia do Hospital das Clínicas da FM-USP, pela realização das provas cutâneas de hipersensibilidade tardia e a Elita R. de Jesus pela supervisão do trabalho computacional de processamento de textos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOU-HABIB, D.C.; RIBEIRO, C.D.; BANIER, D.M.; VALLE, A.C.F. & GALVÃO-CASTRO, P. - Polyclonal B cell activation in paracoccidiodomycosis. *Mycopathologia (Den Haag)*, 108: 89-93, 1989.
2. BUTTERWORTH, A.E.; DAVID, J.R.; FRANKS, D.; MAHMOUD, A.A.F.; DAVID, P.H.; STURROCK, R.F. & HOUBA, V. - Antibody-dependent eosinophil-mediated damage to Cr labeled schistosomula of *Schistosoma mansoni*. *J. Immunol.*, 122: 1228-1236, 1979.
3. BUTTERWORTH, A.E.; REMOLD, H.G.; HOUBA, V.; DAVID, J.R.; FRANKS, D.; DAVID, P.H. & STURROCK, R.F. - Antibody dependent eosinophil-mediated damage to <sup>51</sup>Cr - labeled schistosomula of *Schistosoma mansoni*: Mediation by IgG and inhibition by antigen-antibody complexes. *J. Immunol.*, 118: 2230-2236, 1977.
4. BUTTERWORTH, A.E.; STURROCK, R.F.; HOUBA, V.; MAHMOUD, A.A.F.; SHER, A. & REES P.H. - Eosinophils as mediators of antibody-dependent damage to schistosomula. *Nature (London)*, 256: 727-729, 1975.
5. CAPRON, M.; SPIEGELBERG, H.L.; PRIN, L.; BENNICH, H.; BUTTERWORTH, A.E.; PIERCE, R.J.; ALI OUASSI, M. & CAPRON, A. - Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils. *J. Immunol.*, 132: 462-468, 1984.
6. CASTRO, R.M.; BASSOI, O.N.; DEL NEGRO, G. & FARIA, C.V. - Dificuldades diagnósticas na blastomicose sul-americana. A propósito de oito casos. *Rev. paul. Med.*, 53: 479-496, 1958.
7. CUNHA, C.A.; ALMEIDA, F.P. & LACAZ, C.S. - O hemograma e o mielograma na granulomatose paracoccidiodômica. *An. Fac. Med. Univ. S. Paulo*, 24: 155-245, 1948-9.
8. DIAS, H.A. - Blastomicose generalizada simulando o mal de Hodgkin. *Med. Cirurg. e Farm.*, 6: 47-58, 1937.
9. FAUCI, A.S.; HARLEY, J.B.; ROBERTS, W.C.; FERRANS, V.J.; GRALNICK, H.R.G. & BJORNSON, B.H. - The idiopathic hyper eosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann. intern. Med.*, 97: 78-92, 1982.
10. FIORENTINO, D.F.; NOND, M.W. & MOSMANN, T.R. - Two types of mouse T helper cell IV. The clones secrete a factor that inhibits cytokine production by TH<sub>1</sub> clones. *J. exp. Med.*, 170: 2081-2095, 1989.
11. GLEICH, G.J. & ADOLPHSON, C.R. - The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Advanc. Immunol.*, 39: 1778-253, 1986.
12. GOETZL, E.J.; WASSERMAN, S.I. & AUSTEN, K.F. - Eosinophil polymorphonuclear leukocyte function in immediate hypersensitivity. *Arch. Path.*, 99: 1-4, 1975.
13. GOIHMAN - YAHR, M.; ESSENFELD - YAHR, E.; ALBORNOZ, M.C.; YARZABAL, M.H.G.; SAN MARTIN, B.; OCANTO, A.; GIL, F. & CONVIT, J. - Defect "in vitro" digestive ability of polymorphonuclear leukocytes in paracoccidiodomycosis. *Infect. Immun.*, 28: 557-566, 1980.
14. GONÇALVES, A.J.R.; OLIVEIRA, H.P.; NETO, F.D.G.; MORAIS, J.C.O.; SALTZ, E.; NUNES, R.; COSTA, I.R.; EL KIK, M.; TEIXEIRA, L.A.N. & PINTO, A.M.M. - Paracoccidiodomicose (Blastomicose Sul-americana). Revisão da literatura e apresentação de três casos com disseminação aguda septicêmica. *Rev. méd. Hosp. Serv. Est.*, 29: 11-37, 1977.
15. GOSSET, P.; PRIN, L.; CAPRON, M.; AURIAULT, C.; TONNEL, A.B. & CAPRON, A. - Presence of factors chemotactic for granulocytes in hypereosinophilic syndrome sera: relation with alterations in eosinophil migration. *Clin. exp. Immunol.*, 65: 654-663, 1988.
16. HENDERSON, W.R.; JORG, A. & KLEBANOFF, S.J. -

- Eosinophil peroxidase-mediated inactivation of leukotrienes B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>. *J. Immunol.*, 128: 2609-2613, 1982.
17. LACAZ, C.S. & CERRUTI, H. - Mielocultura na granulomatose paracoccidiodica (blastomicose sul-americana). *Folia clin. biol. (S. Paulo)*, 21: 327-330, 1954.
18. LONDERO, A.T.; GONÇALVES, A.J.R.; CRUZ, M.L.S.; ROZEMBAUM, R.; CUNHA, R.; MACHADO, E.S.; URENA, A.R.M.; CARVALHO, F.O.; BRAGA, M.P.; AZEVEDO, E.C.L.; WANKE, B.; CRUZ, M.F.F. & MENEZES, J.A. - Paracoccidiodomicose disseminada "infanto-juvenil" em adolescentes. Relato de quatro casos e revisão da literatura. *Arq. bras. Med.*, 61: 5-12, 1987.
19. MAHMOUD, A.A.F.; WARREN, K.S. & PETERS, P.A. - A role for the eosinophil in acquired resistance to *Schistosoma mansoni* infection as determined by antieosinophil serum. *J. exp. Med.*, 142: 805-813, 1975.
20. MOSMANN, T.R. & COFFMAN, R.L. - Heterogeneity of cytokine secretion. Patterns and functions of helper cells. *Advanc. Immunol.*, 46: 111-182, 1989.
21. MOTA, N.G.S.; PERAÇOLI, M.T.S.; MENDES, R.P.; GATASS, C.R.; MARQUES, S.A.; SOARES, A.M.V.C.; IZATTO, I.C. & REZKALAH-IWASSO, M.T. - Mononuclear cell subsets in patients with different clinical forms of paracoccidiodomycosis. *J. med. vet. Mycol.*, 26: 105-111, 1988.
22. MOTA, N.G.S.; RESKALLAH-IWASSO, M.T.; PERAÇOLI, M.T.S.; AUDI, R.C.; MENDES, R.P.; MARCONDES, J.; MARQUES, S.A.; DILLON, N.L. & FRANCO, M.F. - Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidiodomycosis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 79: 765-772, 1985.
23. PIMENTA DE MELLO, R. - Granuloma blastomicótico de medula óssea. *Hospital (Rio de J.)*, 38: 645-648, 1955.
24. PIMENTA, P.F.P.; SANTOS, M.A.V. & SOUZA, W. - Fine structure and cytochemistry of the interaction between *Leishmania mexicana amazonensis* and rat neutrophils and eosinophils. *J. Submicrosc. Cytol.*, 19: 387-395, 1987.
25. RAMOS, J.; ORIA, J. & PIO, M. - Alterações do sangue periférico e dos órgãos hematopoiéticos, em portadores de blastomicose externa, com repercussão visceral. *Folia clin. biol.*, 11: 129-144, 1939.
26. RESTREPO, A.; ROBLEDO, M.; GERALDO, R.; HERNANDEZ, H.; SIERRA, F.; GUTIÉRREZ, F.; LONDONO, F.; LOPES, R. & CALLE, G. - The gamut of paracoccidiodomycosis. *Amer. J. Med.*, 61: 33-42, 1976.
27. SILVA, A.F. - Contribuição aos estudos da paracoccidiodomicose no Paraná e das lesões ósseas e articulares paracoccidiodicas. Curitiba, 1976 (Tese de Livre Docência - Curso Medicina, do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal Paraná).
28. SHER, A.; COFFMAN, R.L.; HIENY, S.; SCOTT, P. & CHEEVER, A.W. - Interleukin 5 is required for the blood and tissue eosinophilia but not granuloma formation induced by infection with *Schistosoma mansoni*. *Proc. nat. Acad. Sci.*, 87: 61-65, 1990.
29. SHIKANAI-YASUDA, M.A.; HIGAKI, Y.; LOPES, M.H.; UIP, D.E.; PINTO, W.P.; NICODEMO, A.C.; CORREA, J.; NICODEMO, E.L.; MORI, N.S.; SHAFFERMAN, A.S. & AMATO NETO, V. - Contribuição ao estudo da paracoccidiodomicose. III. Presença de eosinofilia. In: *Colóquio Int. sobre la paracoccidiodomycosis*. Recinto de Quirama, Rio Negro, Colômbia, 1986. p. 76.
30. SOUZA, W. - A morphological study of the interaction between *Trypanosoma cruzi* and rat eosinophils, neutrophils and macrophages in vitro. *J. Cell Sci.*, 37: 275-286, 1979.
31. WARREN, D.J. & MOORF, M.A.S. - Synergism among interleukin 1, interleukin 3 and interleukin 5 in the production of eosinophils from primitive hemopoietic stem cells. *J. Immunol.*, 140: 94-99, 1988.
32. WASSERMAN, S.I.; GOETZL, E.J. & AUSTEN, K.F. - Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J. Immunol.*, 114: 645-649, 1975.
33. YAZDANBAKHSN, M.; ECKMANN, C.M.; BOT, A.A.M. & ROOS, D. - Bactericidal action of eosinophils from normal human blood. *Infect. Immun.*, 53: 192-198, 1986.
34. ZEIGLER, R.S.; YURDIN, D.L. & COLTEN, H.R. - Histamine metabolism. I. Cellular and subcellular localization of catabolic enzymes, histaminase and histamine methyltransferase in human leukocytes. *J. Allergy clin. Immunol.*, 58: 172-179, 1976.

Recebido para publicação em 10/4/1991  
Aceito para publicação em 6/1/1992