

Candidiasis hepato-esplenorenal en un paciente con leucemia aguda linfoblástica.

Descripción de un caso

Palabras clave: Candidiasis hepato-esplenorenal, leucemia aguda, complicaciones.

Key words: Hepato-spleen-kidney candidiasis, acute leukaemia, complications.

Recibido: 14/VIII/2000

Aceptado: 29/VIII/2000

228

Óscar Vázquez-Tsuji,* Rocío Cárdenas Cardos,** Ana Lilia Gómez Solano,*** Gabriel Cardoso Hernández,*** Teresita Campos Rivera,* Ignacio Martínez-Barbabosa,† Gerardo García Camacho‡

* Servicio de Parasitología y Micología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

** Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

*** Médico residente de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

† Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

‡ Laboratorio de Micología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dr. Óscar Vázquez Tsuji

Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Parasitología y Micología, Avenida Insurgentes Sur 3700-C, Piso 3. C.P. 04530, Coyoacán, México, D. F.

Resumen

Un niño con leucemia aguda linfoblástica desarrolló candidiasis hepato-esplenorenal. El paciente se encontraba en fase de inducción a la quimioterapia y cursaba con neutropenia. Luego que se recuperó de esta última, presentó hepatosplenomegalia con presencia de áreas hipoecoicas en hígado, bazo y riñones. Los hemocultivos resultaron positivos para *Candida tropicalis* con detección de antígeno manan, mediante anticuerpos monoclonales para *Candida* positiva. El paciente fue tratado con amfotericina B sin interrupción de su régimen de quimioterapia.

Summary

A child with acute lymphoblastic leukaemia developed disseminated fungal disease predominantly involving the liver, spleen and kidneys. The patient were undergoing induction chemotherapy and had neutropenia. Once neutropenia was recovered, hepatosplenomegaly and hypoechoic areas in liver, spleen and kidneys are observed. The fungal blood cultures were positive to *Candida tropicalis*, with a positive manan antigen detection in serum for *Candida*. Patient was treated with amphotericin B without interruption of the planned chemotherapy regimens.

Introducción

En el paciente neutropénico, especialmente el que presenta problemas hemato-oncológicos, las infecciones fúngicas representan una de las principales causas de morbimortalidad.

Las infecciones de naturaleza micótica son más frecuentes en pacientes con leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico y anemia aplásica.¹ Este tipo de infecciones se ha documentado en 10% a 30% de necropsias de pacientes con enfermedad maligna que estuvieron sometidos a quimioterapia intensa.²

En el informe de los National Nosocomial Infections Surveillance System Surveys se documenta que hasta 1992, *Candida* ha sido el cuarto microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos en los Estados Unidos de América; esto último representa 7.7% de infecciones nosocomiales del periodo 1985-1988.³

Candida albicans constituye 56% de las especies aisladas. En otros estudios su frecuencia se notifica en 53% de los casos; asimismo, *C. parapsilosis* aparece en 24%; *C. tropicalis* en 16%; *C. krusei* en 3%; *C. glabrata* en 3%; y *C. guilliermondii* en 1.4% de los aislamientos.⁴

La candidiasis sistémica se describe con frecuencias de 20% a 40% en pacientes hemato-oncológicos y en 28% de los que han recibido trasplante de médula ósea. Estas infecciones alcanzan una mortalidad de 38%; prolongan la estancia intrahospitalaria de este tipo de pacientes durante periodos de más de 30 días.⁵

Los patrones más frecuentes de presentación son las formas cutáneas, mucosas y de invasión profunda. En este contexto, la forma mucocutánea es la más común; se presenta principalmente en niños prematuros o desnutridos, o en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.^{4,6}

La candidiasis invasiva profunda se clasifica como fungemia, candidiasis diseminada a varios tejidos y candidiasis diseminada a un órgano.

La primera de ellas es de presentación aguda e inicio súbito; por lo general, se asocia a lesiones en

piel o mucosas o con colonización en esos lugares, con presencia de fiebre, hipotermia o inestabilidad hemodinámica que se instalan en el transcurso de varios días. La forma crónica se instala en un lapso de meses, se caracteriza por debilidad progresiva, en este caso la fiebre no constituye un signo constante y cursa de manera insidiosa y progresiva.⁶

La candidiasis crónica o hepatoesplénica, como la describió Bodey en 1969, representa una forma diseminada de infección por *Candida* con afección del hígado, bazo y, ocasionalmente, riñón. A partir de 1980 se le ha reconocido como una variante de la invasión sistémica en pacientes inmunocomprometidos.⁷

La incidencia de esta forma de candidiasis se ha incrementado de 1980 a 1993.⁷ Es probable que se deba, en primer término, a un incremento en la población de pacientes inmunocomprometidos con riesgo de infección por hongos, relacionado con el uso de quimioterapia más intensa en pacientes con tumores sólidos y enfermedades hematopoyéticas. En segundo lugar, constituye un mejor soporte que incrementa la sobrevida de pacientes con neutropenia y fiebre. Finalmente el uso de estudios no invasivos de imagen más sensible -ultrasonido, tomografía axial computada y resonancia magnética- que permiten la identificación de esta patología.⁸

Los factores predisponentes más comúnmente encontrados en pacientes con afección hematooncológica relacionados con la enfermedad son: tratamiento con quimioterapia en fase de remisión o recaída, uso de esteroides, y neutropenia prolongada ($< 500 \text{ cel/mm}^3$) en un lapso de por lo menos diez días.⁹

El incremento de infecciones por hongos también se ha relacionado con el uso continuo de esquemas antimicrobianos de amplio espectro y esquemas profilácticos que permiten la colonización por *Candida*. En algunos estudios se ha encontrado *Candida* colonizando hasta en 43% boca, intestino y vagina en 14% y 17%, respectivamente, en pacientes hospitalizados.²

La candidiasis hepatoesplénica representa una entidad de difícil diagnóstico. La fiebre es el síntoma más común (100%), seguido de hipersensibilidad abdominal en el cuadrante superior derecho (65%), asociado con síntomas gastrointestinales (34%).⁹ Thaler notifica presencia de fiebre en 58 pacientes (85%), asociada con dolor abdominal en 39 de éstos (57%).⁸

La patogénesis de la candidiasis hepatoesplénica no está bien definida, aun así muchos autores consideran que la colonización del tracto gastrointestinal es la fuente más probable de infección.⁸ Pizzo informa que el sitio más común de infección por hongos en población pediátrica es la boca.⁶

La siembra en vísceras es hematógena, a través de la circulación porta en pacientes neutropénicos. La presencia de fiebre puede ser la única manifestación, aunque un hemocultivo positivo para *Candida* sugiere la existencia de una infección invasiva en pacientes neutropénicos. El diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica no puede realizarse hasta que la cuenta de neutrófilos retorna a una situación normal. Este factor sugiere que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es determinante tanto en las características de la lesión como en el síndrome de candidiasis hepatoesplénica.⁸

El diagnóstico y tratamiento temprano de esta complicación está en relación directa con la sobrevida. El diagnóstico requiere de un cultivo positivo para levaduras en presencia de estudios de imagen compatibles con candidiasis hepatoesplénica o la demostración de levaduras o seudohifas en la biopsia hepática.⁹ De acuerdo con lo anterior, el diagnóstico se sustenta mediante cinco parámetros:

a) Clínico: Presencia de fiebre, dolor abdominal, hipersensibilidad abdominal, náusea y vómito; puede aparecer hepatomegalia, esplenomegalia y malestar general.^{10,11}

b) Laboratorio: Se describe la alteración de las pruebas de función hepática como marcadores de

afección; la determinación de la fosfatasa alcalina constituye el parámetro más frecuentemente alterado, seguido por un incremento de bilirrubinas y transaminasas. Sin embargo, aun en casos de afección severa las pruebas de función hepática pueden ser normales sin que esto último excluya el diagnóstico. Otro estudio de laboratorio que apoya el diagnóstico es la cuenta de glóbulos blancos, que se encuentra con cifras menores a 500 células mm^3 (factor predisponente).⁵

c) Microbiológico: Por lo general los aislamientos son negativos, estas características también se observan cuando se realiza cultivo de tejidos que se obtuvieron mediante biopsia.⁷

d) Inmunológico: La detección de anticuerpos en muestras pareadas mediante contrainmuno-electroforesis y ELISA con elevaciones significativas, indican presencia de infección en evolución. La detección de antígeno galactomanan para *Candida* mediante anticuerpos monoclonales tiene alta sensibilidad, pues detecta antigenemia a partir de 2.5 nanogramos de antígeno galactomanan en suero.¹²

e) Imagenológico: Con el ultrasonido se han descrito cuatro patrones sonográficos:

1. Anillos dentro de anillos; este patrón se observa en formas tempranas de la enfermedad. Mediante histopatología se sabe que se trata de una zona hipoecoica periférica de fibrosis; también se encuentra dentro de ésta, un segundo anillo ecogénico que está constituido por una zona de proceso inflamatorio y un nido central hipoecoico que se correlaciona con un área de necrosis en la que se identifican los elementos fúngicos.
2. Imagen en "ojito de buey"; las lesiones son de 1 a 4 cm de diámetro.¹³
3. Lesiones uniformemente hipoecoicas.
4. Presencia de pequeños focos ecogénicos con grados variables de sombra posterior de 2 a 5 mm de diámetro, se observan en forma tardía en el curso de la enfermedad. Una presenta-

ción adicional que sólo se capta mediante la tomografía consiste en una atenuación incrementada en áreas periportales, trazadas a lo largo de los vasos portales en secciones contiguas; la correlación patológica es de fibrosis lineal focal.¹³

En los últimos años la resonancia magnética (RM) es de importancia como elemento de apoyo diagnóstico que ha demostrado ser superior a la TAC para demostrar lesiones que causa Cándida. En este sentido, Sallah sugiere que la RM en pacientes con alta sospecha clínica de candidiasis hepatoesplénica constituye una buena alternativa entre el panel de estudios, como biopsia u otros procedimientos, y como recurso para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.⁹ Algunos autores las clasifican en tres grupos: a) Presentación aguda: aparecen lesiones de menos de un centímetro de diámetro, poco hipointensas, sin reforzamiento en T1 y marcadamente hiperintensas en T2; b) presentación subaguda: existen lesiones de menos de un centímetro, moderadamente hipointensas sin reforzamiento en T1, moderadamente hipointensas en T2 y con reforzamiento con gadolinio. Se presentaba además un anillo oscuro alrededor de las lesiones en todas las secuencias; c) presentación crónica: existen lesiones irregulares poligonales de 1 a 3 cm mínimamente hipointensas, en T1 isointensas, hiperintensas en T2, hipointensas con gadolinio.

La evolución clínico-radiológica que se ha observado con la RM es de dos semanas a tres meses en las formas agudas o subagudas, y en las crónicas de más de tres meses. En tanto que para la TAC se ha visto que a los 10 meses de iniciado el tratamiento se presentan granulomas hepáticos calcificados.

Presentación del caso

Paciente masculino de nueve años de edad, originario y procedente del estado de Oaxaca, México.

Antecedentes personales no patológicos: Producto de gesta 1, para 1, obtenido por eutocia, desarrollo psicomotor normal. Cuadro de inmunizaciones completo.

Antecedentes personales patológicos: Diagnóstico de artritis reumatoide juvenil en agosto de 1999 en esta institución por parte del Servicio de Inmunología. Acude con incapacidad funcional y es manejado con prednisona 1 mg/kg/día y cloroquina. Resto de los antecedentes, negativos.

Padecimiento actual: Tres meses de evolución. Caracterizado por incremento de volumen de maxilar inferior en forma bilateral, malestar general con astenia, adinamia, dolor lumbar, hipertemia no cuantificada, pérdida de peso. Con presencia de estridor laríngeo y disfonía de 24 horas de evolución, por lo que acude al servicio de urgencias el día 21/04/00. Signos vitales: FC 128 x', FR 28 x', TA 87/62, temperatura de 37.2°C, saturación de pulso sin oxígeno, 88%. Se encuentra con hipotrofia generalizada, palidez, ganglios submaxilares indurados y con conglomerados en las cadenas cervicales, axilares e inguinales. Hipoventilación de hemitórax derecho, soplo ocular y cardiaco plurifocal, con hepatomegalia de 5 cm abajo del borde costal derecho. Radiografía de cuello y tórax con disminución de la luz de la vía aérea y masa mediastinal. Hb de 4.7 g/dL, 33,600 leucocitos con 54% de linfocitos y 41% de blastos en sangre periférica, 2,700 neutrófilos totales. Ingresa con los diagnósticos: insuficiencia cardiaca secundaria a anemia, síndrome de dificultad respiratoria secundario a obstrucción de la vía aérea con masa mediastinal y probable linfoma.

Se realiza aspirado de médula ósea, con presencia de blastos con morfología L1-L2. Inicio de quimioterapia con ciclofosfamida. Por la presencia de picos febriles y estertores crepitantes en región basal derecha, se inicia tratamiento con penicilina sódica cristalina. Se complica con derrame pleural bilateral que requirió drenaje de material en el que se encontraron células leucémicas; requirió colocación de sellito pleural. Por persistencia de picos febriles, se agrega amikacina.

Presenta hiperbilirrubinemia con BT de 13.16; BI 12.7 y BD de 0.44 mg/dL.

Doce días después de su ingreso, se estabiliza; ingresa al servicio de Oncología para continuar tratamiento, con persistencia de fiebre y se agrega hipertensión arterial (130/90).

Se realiza biopsia de testículo, en ella se informa de infiltración leucémica y se inicia radioterapia. A los 21 días de su ingreso, los picos febriles se presentan en forma más constante y se agrega neutropenia grado IV, con Hb de 9.5 g/dL, plaquetas de 11,000, leucocitos totales de 100 sin diferencial y mucositis; en estas circunstancias, en forma conjunta con el Servicio de Infectología, se cambia esquema antimicrobiano a clindamicina y ceftriaxona.

El paciente persiste con picos febriles; se cambia el esquema antimicrobiano a ceftazidime y se agrega fluconazol de manera empírica. Es valorado por el Servicio de Parasitología y Micología: se inicia protocolo de estudio para micosis profundas, solicitándose hemocultivos seriados en Sabouraud, examen directo de orina para búsqueda de hongos, determinación de antígeno manan en suero para *Candida* mediante anticuerpos monoclonales y cultivo de lesiones en mucosas compatibles con micosis. En el hemocultivo con fecha 22 05 00 se aísla *Candida tropicalis*, con una detección de antígeno manan para *Candida* positiva en suero. En

232

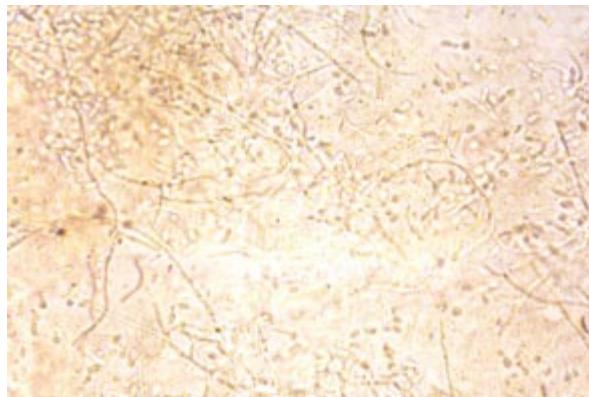


Figura 1. Seudomicelio y blastoconidios de *Candida* spp. en el examen directo de orina. Microscopía de campo claro. Objativo 40x.

el examen directo de orina se observó presencia de seudomicelio de *Candida* spp., y en lesión localizada en paladar existe presencia de blastoconidios de *Candida* spp.; se inicia tratamiento con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día IV (figura 1).

Ante la confirmación del hongo, fiebre persistente, elevación de las cifras de neutrófilos totales ($2,900 \text{ mm}^3$), hepatomegalia, una depuración de creatinina de 50 mg/min, superficie corporal y BUN de 9, se decide descartar presencia de candidiasis crónica mediante la realización de ultrasonido abdominal. En éste se encontraron lesiones hipoeocoicas en ambos riñones y en bazo (figura 2).

Se realiza TAC de abdomen en que se corrobora presencia de lesiones compatibles con candidiasis hepato-espleno-renal; se descartan lesiones a nivel de sistema nervioso central mediante tomografía (figura 3).

Con el diagnóstico se decidió mantener la anfotericina B. Es valorado por el Servicio de Inmunología, indicando la administración de factor de transferencia durante cinco días en forma consecutiva y posteriormente en forma semanal en cinco ocasiones. El área de cirugía cardiovascular indica administración de ácido acetilsalicílico, 100 mg/día, debido al engrosamiento a nivel de la vena cava en los medios de imagen. El 13 07 00 presenta depuración de creatinina de 56 mg/min, superficie corporal y

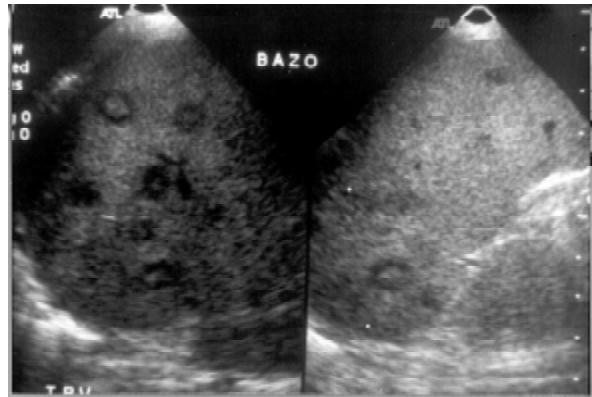


Figura 2. Ultrasonido de bazo en el que se aprecian varias lesiones redondeadas con la presencia de un anillo hipoeocoico y una zona central hiperecogénica.



Figura 3. Tomografía axial computada de abdomen en la que se observan varias lesiones redondeadas, hipodensas, localizadas en la parte anterior derecha del hígado; algunas de ellas refuerzan discretamente hacia la periferia. También aparecen lesiones hipodensas, sin reforzamiento en bazo y ambos riñones.

BUN de 7.3; las bilirrubinas en especial se encuentran en rangos normales al igual que el resto de pruebas de función hepática. Con dosis total acumulada de 52 mg/kg de anfotericina B para el 17/07/00. El 06/09/00 ya no cursa con hipertensión arterial y tiene dosis total acumulada de anfotericina B de 103 mg/kg, con disminución de las lesiones en 90%, estas últimas fueron valoradas mediante TAC. Actualmente se encuentra bajo tratamiento antimicótico con seguimiento clínico y radiológico ambulatorio con administración de anfotericina B hasta la total desaparición de las lesiones.

Discusión

Los casos de candidiasis hepatoesplénica en pacientes pediátricos descritos en la literatura son escasos, la mayoría de ellos se han documentado en pacientes adultos.

Para el caso motivo de esta comunicación, el diagnóstico fue realizado mediante estudio protocolizado para búsqueda de hongos en pacientes con neutropenia y fiebre, mediante la realización de examen directo en fresco aclarado con hidróxido de potasio y cultivo en Sabouraud, de material obtenido de lesiones en mucosa oral,

examen directo y cultivo de orina en Sabouraud para búsqueda de seudomicelio y levaduras, hemocultivos seriados en Sabouraud para hongos y detección de antígeno manan mediante anticuerpos monoclonales para especies de *Candida*. El diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica, de manera clásica se basa en la biopsia con el hallazgo de seudomicelio y levaduras, además del hemocultivo, que, por lo general, resulta negativo, y más recientemente en estudios de gabinete. En nuestro caso consideramos que los métodos de biología molecular, como la detección de antígeno manan en suero mediante anticuerpos monoclonales para *Candida*, pueden ser integrados a la batería de exámenes diagnósticos en este padecimiento.

La hipertensión arterial que presentó el paciente sólo pudo ser atribuida a la gran cantidad de lesiones localizadas en ambos riñones, pudiéndose observar que la normalización de las cifras tensionales correlacionó con la respuesta terapéutica al antimicótico y la desaparición gradual de las lesiones en las áreas renales. Llama la atención que las cifras séricas de creatinina permanecen en límites normales, mientras que las que se refieren a la depuración de creatinina se encuentran alteradas; lo anterior sugiere un proceso agudo como causa de dichas alteraciones; esta situación implica a *Candida* como causa de este trastorno.

En relación con el estado inmunológico, se observó al igual que en otras comunicaciones, que la enfermedad se manifiesta durante los períodos de recuperación de neutropenia.

En el tratamiento de este paciente se eligió la opción terapéutica de la anfotericina B sobre el fluconazol, ya que *Candida tropicalis* desarrolla resistencia a los antimicóticos triazólicos a los pocos días de instaurado el tratamiento.

Aún no existen criterios universales acerca de la duración del tratamiento antifúngico; sin embargo, en estudios retrospectivos se observó que la duración promedio ha sido de 112 días, con rangos que van de 42 a 175 días.⁹ En nuestro paciente

con una dosis acumulada de 103 mg/kg, se logró una disminución de 90% de las lesiones en hígado, bazo y riñón.

Otro parámetro de curación para la candidiasis hepatoesplénica, de acuerdo con Annaisse, es el radiológico, pues se considera como respuesta completa la desaparición de todos los signos y síntomas de infección, con erradicación de todas las lesiones mediante examen físico y radiológico, sin que se desarrollen nuevas lesiones.¹⁰

La respuesta parcial se manifiesta con la desaparición de todos los signos y síntomas de infección al igual que con normalización de las pruebas de funcionamiento hepático y estudios de USG, pero con persistencia de las lesiones en la TAC; se considera falla ante la presencia o progresión de parámetros clínicos, bioquímicos o radiológicos de infección, o con aparición de nuevas lesiones, fiebre persistente o deterioro de las condiciones clínicas del paciente.¹⁴

En relación con el estado inmunológico, se observó que la enfermedad se manifiesta durante los períodos de recuperación de la neutropenia; esto último supone que el estado neutropénico en pacientes que cursan con candidiasis crónica probablemente limite la producción de lesiones. Lo anterior posibilita que se considere el doble beneficio de continuar con la quimioterapia, en vez de suspenderla, cuando esto es posible, con el fin de limitar la producción de nuevas lesiones y dar continuidad al tratamiento, como sucedió en este caso, en que se decidió reiniciar la quimioterapia sin que se observara la aparición de nuevas lesiones, con disminución en el tamaño y número de las ya existentes.

La frecuencia de candidiasis hepatoesplénica se ha incrementado en la década de los ochenta, en este contexto, la supervivencia se encuentra en relación directa a la fase de la enfermedad maligna subyacente. A pesar del tratamiento, la mortalidad promedio después de tres meses de realizado el diagnóstico oscila en 30%.¹⁵⁻¹⁸

Referencias

- Walsh T. Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. Hem Onc Clin of NA 1993;7(5):1003-1025.
- Verdeguer A, Fernandez J, Esquembre C, Ferris J, Ruis J, Castel B. Hepatosplenic candidiasis in children with acute leukemia. Cancer 1990;15:874-877.
- Wright W, Wenzel R. Nosocomial Candida. Infectious. Dis Clin of NA 1997;2(11):411-442.
- Stamos J, Rowley A. Candidemia in a pediatric population. Clin Infect Dis 1995;20: 571-575.
- Anaissie E, Darouiche R, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry L, Williams T, Kontoyiannis P, Karl C, Bodey G. Management of invasive candidal infection: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B. Clin Infect Dis 1996;23: 964-972.
- Pizzo P, Walsh T. Fungal infections in the pediatric cancer patient. Sem in Onc Suppl 6 1990;17:6-9.
- Antilla V, Elonen E, Nordling. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: Incidence and prognostic implications. Clin Infect Dis 1997;24:375-380.
- Thaler M, Pastakia B, Shawker T, O'Leary T, Pizzo P. Hepatic candidiasis in cancer patients: The envolving picture of the sindrome. Ann Inter Med 1988; 108: 88-100.
- Sallah S, Semelka R, Wheble W, Nguyen N, Vos P. Hepatoesplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. Brit J Haematol 1999;106:697-701.
- Anaissie E, Bodey G, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G, Potts D, Shelton M, Sugar A. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients whit leukemia and prior amphotericin B therapy. Am J Med 1991;91:142-150.
- Kauffman C, Bradley S, Ross S, Weber D. Hepatoesplenic candidiasis: Successful treatment with fluconazol. Am J Med 1991;91:137-141.
- Reiss E, de Repentigny L. Monoclonal antibodies against *Candida tropicalis* manan: antigen detection by enzyme immunoassay and immunofluorescence. J Clin Microbiol 1986;24:796-802.
- Pastakia B, Shawker T, Thaler M, O'Leary T, Pizzo P. Hepatosplenic candidiasis heels within wheeles. Radiology 1988;166:417-421.
- Walsh T, Whitcomb P, Revankar S, Pizzo P. Successful treatment of hepatoesplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. Cancer 1995;76:2337-2362.
- Semelka R, Kelekis N, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher S. Hepatoesplenic fungal disease: Diagnostic accuracy and spectrum of appearranceon MR imaging. ARJ 1997;169:1311-1316.
- Shirkhoda A, López-Berestein G, Holbert J, Luna M. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. Radiology 1996;159:349-353.
- Edwards J. International conference for the development of a consensus on the management and preventions of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997;25:43-59.
- Roilides E, Sein T, Schaufele R, Chanock S, Walsh T. Increased serum concentrations of interleukin 10 in patients with hepatosplenic candidiasis. J Infect Dis 1998;178:589-592.