

Повољан исход лечења хепатоспленичне кандидијазе код болесника с акутном леукемијом

Наташа Чоловић^{1,2}, Валентина Арсић Арсенијевић^{1,3}, Нада Сувајцић^{1,2}, Ирена Ђунић^{1,2}, Драгица Томин^{1,2}

¹Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

²Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Универзитет у Београду, Медицински факултет, Институт за микробиологију и имунологију, Национална референтна лабораторија за узрочнике микоза, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Лечење акутних леукемија захтева примену јаких цитостатика. Постизањем аплазије костне сржи болесници постају имунокомпромитовани и подложни бактеријским и инвазивним гљивичним инфекцијама, од којих је инфекција гљивицама из рода *Candida* једна од чешћих. Хепатоспленична кандидијаза је честа последица инвазивне кандидијазе, а клинички се испољава протрахованом фебрилношћу која не реагује на антибиотике.

Приказ болесника Болесник стар 53 године с акутном мијелоидном леукемијом (АМЛ) подвргнут је протоколу „3+7“ (даунобластин у дози од 80 mg i.v. од првог до трећег дана, цитарабин двапут дневно у дози од 170 mg i.v. током седам дана) и уведен у комплетну ремисију болести. Међутим, ремисија је била праћена фебрилношћу која није реаговала на антибиотике. Налаз компјутеризоване томографије (СТ) абдомена показао је бројне ситне хиподензне лезије у јетри и слезини. Хемокултуре на гљивице биле су негативне, али је сероконверзија биомаркера за инвазивне гљивичне инфекције (*Candida* и *Aspergillus* антиген – Аг и антитела – Ат) указала на могућу инфекцију. Тек, високопозитиван налаз анти-*Candida IgG* Ат, позитиван манан и налаз СТ абдомена узели смо као критеријуме довољне за постављање дијагнозе и одређивање антигљивичне терапије, која је током тромесечног лечења болесника довела до потпуног повлачења клиничких симптома и промена на СТ слици.

Закључак Код болесника код којих се у периоду опоравка од неутропеније одржава фебрилност која не реагује на антибиотике треба посумњати на инвазивне гљивичне инфекције. Мултипле хиподензне лезије на СТ у јетри и слезини указују на хепатоспленичну кандидијазу. Позитиван налаз раних лабораторијских биомаркера за род *Candida* (манан и IgG Ат) има ниво дијагностичке значајности „вероватне хепатоспленичне кандидијазе“, а антигљивична терапија мора трајати до потпуног повлачења фебрилности и промена у јетри и слезини.

Кључне речи: акутна леукемија; хепатоспленична кандидијаза; лабораторијски биомаркери; анти-*Candida* антитела; манан; компјутеризована томографија

УВОД

Хепатоспленична кандидијаза (ХСК) је инвазивна гљивична инфекција (ИГИ) јетре и слезине, понекад и бубрега, узрокована гљивама рода *Candida* [1]. Најчешће се јавља код болесника с акутним леукемијама који се лече интензивним хемиотерапијским протоколима. На ХСК треба посумњати у случајевима продужене тешке фебрилне неутропеније коју прати висока температура, те болесник не реагује повољно на антибиотике. Дијагноза болести је отежана јер су хемокултура и патохистолошки налази биоптата јетре углавном негативни. Због тога је компјутеризована томографија (СТ) абдомена веома важна, јер примена ове методе може да укаже на микроапсцесе у јетри и слезини, који су типични за ХСК [2]. Напредак у постављању ране дијагнозе и правовремене терапије ХСК данас омогућавају молекуларне и серолошке анализе крви којима се доказује постојање гљивичних структура, као што су β-D-глюкан, који представља компоненту ћелијског зида

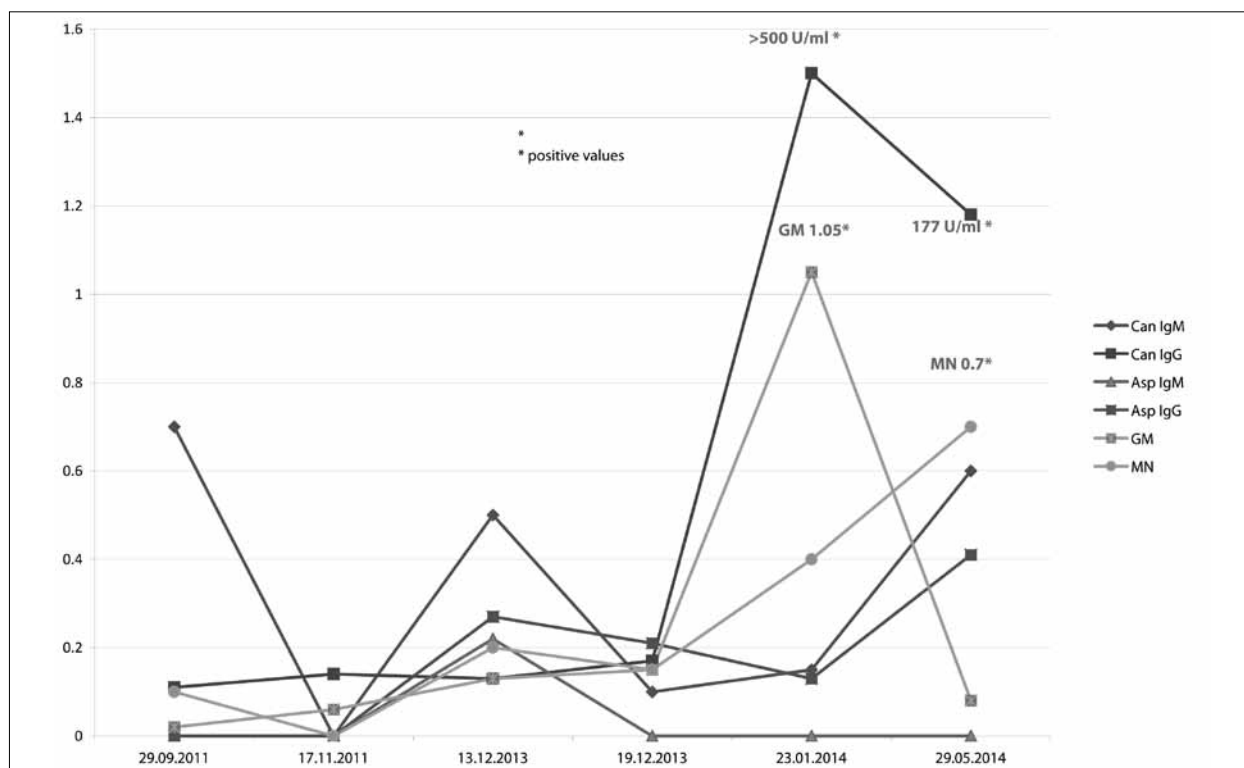
плесни и квасница, манан, који је главни саставни део ћелијског зида квасница рода гљива *Candida*, и/или специфична анти-*Candida* антитела (Ат) [3]. Тада је могуће рано започињање одговарајућег лечења, пре појаве симптома ХСК.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 53 године клинички је праћен од 2009. године на Клиници за хематологију Клиничког центра Србије (КЦС) због умерене леукопеније и тромбоцитопеније које су откривене током контролног прегледа крвне слике. Средином јануара 2011. године упућен је у хематолошку амбуланту КЦС, где су лабораторијски налази крвне слике показали следеће вредности: хемоглобин 136 g/l, леукоцити $2,2 \times 10^9/l$ са 3% бласта у диференцијалној леукоцитној формули и тромбоцити $91 \times 10^9/l$. У мијелограму, у хиперћелијској костној сржи (целуларност > III) утврђено је 65% бласта, од којих је 10% било POX+. Морфолошки налаз је одговарао акутној мије-

Correspondence to:

Nataša ČOLOVIĆ
Klinika za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Srbija
natasacolovic73@gmail.com



Графикон 1. Вредности лабораторијских биомаркера анти-*Candida* антитела (*Can*), анти-*Aspergillus* антитела (*Asp*), манан (*MN*) и галактоманан (*GM*) пре и током хепатоспленичне кандидијазе

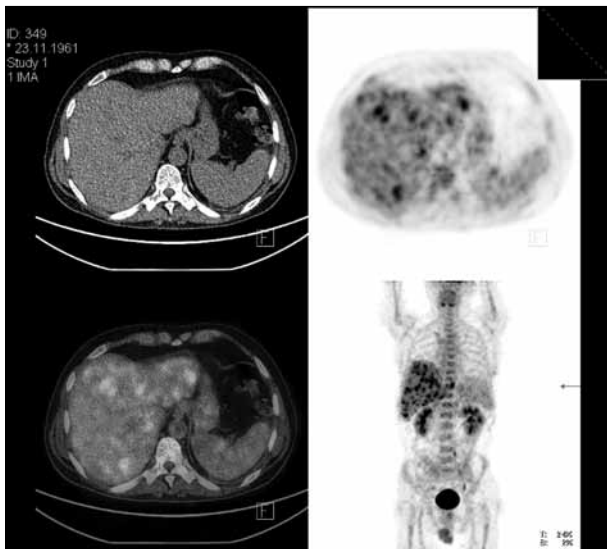
Graph 1. Laboratory biomarkers level of anti-*Candida* antibodies (*Can*), anti-*Aspergillus* antibodies (*Asp*), mannan (*MN*) and galactomannan (*GM*) before and during the development of hepatosplenic candidiasis

лоидној леукемији (АМЛ) с матурацијом, подтип М2 према француско-америчко-британској класификацији (ФАБ). Имунофенотипске одлике ћелија костне сржи биле су: *HLA-DR+*, *CD34+*, *antiMPO+*, *CD117+*, *CD13+* и *CD33+*. Наведени налази су били индикатор за дијагнозу АМЛ. Молекуларне анализе на *Flt3/ITD* и *NPM* су биле негативне, чиме је болесник, према класификацији Европске мреже за леукемију (*European Leukaemia Net – ELN*), сврстан у тзв. средњу (*I*) групу ризика. Резултати испитивања хемостазе и функције јетре и бубрега били су у границама референтних вредности. Биохемијски и микробиолошки налаз мокраће и налаз копрокултуре били су нормални. Рендгенски преглед плућа и срца није указао на постојање промена. Ехокардиографија срца је указала на ејекциону фракцију од 63%, што је омогућило примену антрацилина током хемиотерапије.

Болесник је у марту 2011. године подвргнут хемиотерапији према протоколу „3+7“: цитосар два пута по 100 mg/m^2 током седам дана и адриабластин у дози од 45 mg/m^2 током три дана. Хемиотерапија је довела до аплазије костне сржи болесника и развоја дисеминоване инфекције вирусом херпес зостер (ХЗВ), која је потврђена анализом крви и ликвора применом технике *PCR*. Такође се развило оштећење функција јетре праћено повишеним вредностима трансаминаза, алкалне фосфатазе, гама ГТ и билирубина. Болесник је лечен антивиротиком ацикловиrom у дози од $5 \times 800 \text{ mg}$, а потом зовираксом у дози од $5 \times 200 \text{ mg}$. Терапија је примењивана 24 дана, након чега је санирана ХЗВ инфекција. Излазак из аплазије костне сржи и потпу-

на ремисија болести су забележене 23. дана од почетка примене хемиотерапије. Болесник је пуштен на кућно лечење уз терапију ацикловиrom у дози од $5 \times 800 \text{ mg}$ током седам дана.

У мају 2012. године примењен је други циклус хемиотерапије у истом саставу, а у јулу и септембру 2012. уследиле су друга и трећа консолидација према протоколу *HiDAC* (цитосар $2 \times 3 \text{ g/m}^2$ првог, трећег и петог дана). Налаз мијелограма из јануара 2013. године указао је на релапс болести. Након што је болесник одбио цитостатску терапију, примењена је трансфузија концентрованих еритроцита и пулираних тромбоцита. У новембру 2013. болесник је хоспитализован због погоршања болести. Налаз мијелограма је показао 25% бласта тип *I*. Болесник је поново подвргнут хемиотерапији према протоколу „3+7“ са 60 mg/m^2 даунобластина и $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ цитосара. Примењена хемиотерапија је довела до аплазије костне сржи и развоја фебрилне неутропеније, која је лечена антибиотским лековима широког спектра у јануару 2014. Фебрилност је перзистирала, па је урађен преглед абдомена вишеслојним *СТ* (енгл. *multislice CT – MSCT*) због сумње на ХСК. Налаз је открио микроапсцесе у јетри и слезини. Хемокултура није открила постојање гљива ни бактерија, али су серолошке анализе крви тестом *ELISA* (енгл. *enzyme-linked immunosorbent assay*) на ране гљивичне лабораторијске биомаркере за ИГИ показале позитиван налаз анти-*Candida* IgG Ат ($>500 \text{ U/ml}$) (*Virion-Serion*, Немачка) и галактоманана (ГМ) ($I=1,05$) (*Bio-Rad*, Француска) (Графикон 1). Сероконверзија *Candida* IgG Ат је био ди-



Слика 1. А) СТ налаз абдомена са расветљењима која су типична за мултипле лезије јетре и слезине које одговарају хепатоспленичној кандидијази. Б) ПЕТ скенер показује мултипле хиперметаболичке лезије у јетри, слезини и бубрезима.

Figure 1. A) Abdominal CT with multiple lesions in liver and spleen corresponding to hepatosplenic candidiasis. B) PET scan shows multiple hypermetabolic lesions in liver, spleen and kidneys.

јагностички критеријум за вероватну ХСК, уз већ позитиван СТ налаз. Започето је лечење конвенционалним амфотерицином Б (*AmB*), а настављено применом каспофунгина у два циклуса: први циклус 19–28. децембра 2013. у дози од 70 mg првог дана и 50 mg следећих дана, и други циклус 16. јануара – 3. фебруара 2014. у истим дозама. Потврђена је комплетна ремисија болести и болесник је отпуштен с клинике средином фебруара 2014. године уз терапију флуконазолом.

Почетком марта 2014. болесник је поново примљен ради примене прве консолидационе хемиотерапије, али је планирана терапија одложена због упорне фебрилности, па је настављено лечење *i.v.* флуконазолом. Упркос сталној повишеној температури, контролни *MSCT* абдомена није показивао микроапсцесе јетре и слезине. Због тога је урађен преглед јетре применом позитронске емисионе томографије (ПЕТ скенер) (Слика 1). Налаз је указао на постојање дифузно распрострањених фокалних хиперметаболичких лезија. Следећи серолошки тест крви (*ELISA*) на гљивичне биомаркере открио је и позитиван МН у крви болесника (0,7 pg/ml) (*Virion-Serion*, Немачка). Миколошким и патохистолошким анализама ткива узетог током биопсије јетре под контролом ултразвука добијени су негативни налази. Ипак, налаз ПЕТ скена и позитиван МН и анти-*Candida* Ат у крви болесника довели су до закључка да гљивична инфекција није потпуно излечена, због чега је настављена антигљивична терапија итраконазолом до повлачења фебрилности почетком јуна 2014. године.

Фебрилност, која је трајала укупно четири месеца, престала је након две недеље лечења итраконазолом уз повлачење клиничких тегоба, док је основно хематолошко обољење било у комплетној ремисији. Болесник је још жив и без знакова гљивичне инфекције, али потпуна ремисија болести није постигнута.

ДИСКУСИЈА

Због примене све интензивнијих хемиотерапијских протокола, након којих долази до развоја тешке неутропеније, последње две деценије, забележено је повећање инциденције ХСК. Она је у акутним леукемијама од 3% до 7% [4, 5]. Претпоставља се да током периода неутропеније колонизација гастроинтестиналног тракта гљивама рода *Candida*, мукозитис и улцерације на слузници олакшавају дисеминацију гљива преко портне и системске циркулације [1]. Дијагноза ХСК се не поставља лако, а критеријуми за доказану ИГИ су постојање гљивица у биоптату ткива, узорцима из примарно стерилних регија или хемокултури.

Методe визуелизације, ултразвук, СТ и нуклеарна магнетна резонанција (*NMR*), од велике су користи јер се њима доказују фокалне лезије у јетри и слезини, евентуално и у бубрезима, које указују на могућу ИГИ. Критеријум за вероватну ИГИ је испуњен када се уз позитивне методе визуелизације докажу и рани лабораторијски биомаркери гљивица у серуму [5, 6]. Лезије код ХСК на налазу ултразвука, СТ и *NMR* имају специфичан изглед и описују се као лезије у виду „мете“ [6]. Ултразвук има мању, док СТ и *NMR* имају већу сензитивност и откривају фокусе у јетри и слезини, што је веома значајно за дијагнозу ХСК [5, 6]. Савремена метода визуелизације, ПЕТ скенер, има већу сензитивност и примењена је код приказаног болесника када је, према налазу СТ, дошло до повлачења промена, а фебрилност и даље перзистирала [7].

Културе крви и/или ткива на гљивице су веома често негативне, чак и када су на аспирационој или клинастој биопсији јетре патохистолошким анализама показани микроапсцеси у јетри. С друге стране, ове инвазивне интервенције се не смеју примењивати у раној фази болести, када је ризик од компликација висок због тромбоцитопеније и леукопеније, пре свега због крварења и развоја других инфекција. Лабораторијске методе којима се доказује постојање анти-*Candida* Ат и *Candida* Ат (β -*D*-гљукана и МН) постају све значајнији за рану дијагнозу ХСК. β -*D*-гљукан се, према критеријумима *ECIL* (*European Conference on Infections in Leukemia*) [3], препоручује за дијагнозу „вероватне ИГИ“, међутим, он је панфунгални Ат и није специфичан само за кваснице. МН је Ат ћелијског зида гљива рода специфичан за гљиве рода *Candida* и његова заступљеност у серуму указује на инвазивну кандидијазу [3]. Међутим, тест има релативно ниску сензитивност (58%), док је специфичност висока (93%). Сензитивност се може повећати када се тест ради у комбинацији с анти-манан Ат, када се добија повећана кумулативна сензитивност, као и висока позитивна предиктивна вредност (86%) [3]. Међутим, има саопштења која оспоравају овако високу поузданост ових тестова. Тако, Гирменија (*Girmenia*) и сарадници [8] наводе да је МН био позитиван само код два од 15 болесника (13%), док код преосталих 13 (87%) није откривен, али од којих је седморо вероватно имало гљивичну инфекцију, док је код шесторо она чак била доказана у

узорку ткива. Код нашег болесника први узорци крви узети у време фебрилности и неутропеније били су негативни на Аг и Ат (Графикон 1), али је дошло до сероконверзије анти-*Candida IgG* Ат, а касније и МН, што је указало на вероватну ХСК. Позитиван налаз ГМ у крви болесника са ХСК добијен серолошким методама не треба одбацити као лажно позитивни резултат, већ размотрити могућност истовремене инфекције с плеснима. Значај раних лабораторијских биомаркера гљивица је веома висок, а уз истовремену потврду ИГИ неком од метода визуелизације индикација је за примену антигљивичне терапије [9]. Према критеријумима *EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group)*, ХСК се може класификовати као доказана, вероватна и могућа [6]. Могућом ХСК се сматра уколико је дијагноза постављена само на основу позитивног *СТ* налаза, вероватном ХСК када су позитивни *СТ* налаз и рани лабораторијски биомаркери, а доказаном ХСК када је показано присуство гљивица у ткиву (миколошки и/или патохистолошки) [6]. Међутим, доказана ХСК је веома ретка у пракси, због чега се данас најчешће примењују критеријуми који задовољавају дијагностички ниво „вероватна ХСК“ за доношење одлуке о почетку антигљивичне терапије: позитиван налаз микроапсцеса у јетри и слезини и позитиван налаз МН и/или анти-*Candida* Ат [10]. У приказаном случају позитиван налаз анти-*Candida* Ат у комбинацији с позитивним *СТ* налазом омогућио је постављање дијагнозе и правремену примену антигљивичне терапије.

Према смерницама Америчког друштва за инфективне болести (*Infectious Disease Society of America – IDSA*), флуконазол у дози од 6 mg/kg дневно примењује се код клинички стабилних болесника, а *AmB*-деоксихолат у дози 0,6–0,7 mg/kg дневно или липозомални *AmB* у дози 3–5 mg/kg дневно код болесника с тешким обољењем или код болесника са ХСК која не реагује на стандардне антимицотике [11]. У новије време код ових болесника се примењује каспофунгин у иницијалној дози од 70 mg првог дана, а затим 50 mg дневно. Према искуствима неких аутора, хемиотерапију не треба прекидати код болесника са ХСК уколико

се истовремено примењује и антигљивична терапија, иако је код нашег болесника хемиотерапија била одложена због упорне фебрилности. Сматра се и да је профилактичка примена флуконазола у дози од 400 mg на дан током неутропеније корисна за смањење учесталости ХСК [11].

Прогноза ХСК у великој мери зависи од подтипа и тежине леукемије и коморбидитета. Према наводима *IDSA*, ХСК је хронична болест. Мада није потпуно утврђен њен прогностички значај, ипак је јасно да болесници с акутном леукемијом и ХСК имају висок морталитет за који је, пре свега, одговорна сама леукемија, више него ХСК [12]. Каспофунгин се досад показао као врло ефикасан у лечењу инвазивне кандидијазе. Међутим, искуства с овим леком су још недовољна јер је терапија најчешће дуготрајна (неколико месеци), тако да се комбинује с другим антигљивичним лековима, најчешће флуконазолом [13]. У приказаном случају успешног лечења ХСК болесника са АМЛ, у лечењу је примењено неколико антигљивичних лекова: *AmB*, каспофунгин током појаве рецидива, флуконазол и итраконазол.

Када се код болесника с акутном леукемијом који је примио хемиотерапију јави перзистентна фебрилност која не реагује на антибиотике, треба посумњати на ХСК, начинити налаз ултразвука и *СТ* и по потреби *NMR* преглед јетре, као и серолошке анализе за доказивање раних гљивичних лабораторијских биомаркера (анти-*Candida IgG* и *IgM* Ат и МН). Сероконверзија и позитиван налаз указују с великом вероватноћом на ХСК. На основу ових критеријума неопходно је увести антигљивичну терапију. Престанак фебрилности, уз повлачење промена на ултразвук, *СТ* и/или *NMR* треба тумачити као доказ ХСК и поред чињенице да су миколошки налази хемокултура или патохистолошки налази ткива бојењем на гљиве негативни.

НАПОМЕНА

Израда овог рада помогнута је средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, пројекат ОИ 175034.

ЛИТЕРАТУРА

- Sallah S, Semelka RC, Webber R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1999; 106:697-701. [DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01592.x] [PMID: 10468858]
- Rajić Z, Čolović N, Sretenović M, Plečić M, Janković S, Bakrač M, et al. Hepatosplenic candidiasis in acute leukaemia patients. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(7-8):414-8. [DOI: 10.2298/SARH0808414R] [PMID: 18959179]
- Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S; the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:846-54. [DOI: 10.1038/bmt.2011.178] [PMID: 21927034]
- Corneli OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003; 101:3365-72. [DOI: 10.1182/blood-2002-05-1356] [PMID: 12393455]
- Antilla VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis*. 1997; 24:375-80. [DOI: 10.1093/clinids/24.3.375] [PMID: 9114188]
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crockaert F, et al.; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and haematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(1):7-14. [DOI: 10.1086/323335] [PMID: 11731939]
- Hot A, Maunoary C, Poiree S, Lanternier F, Viard JP, Loulergue P, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:409-17. [DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03301.x] [PMID: 20636432]

8. Girmenia C, Martino P, De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A. Lack of circulating *Candida* mannoprotein in patients with focal hepatosplenic candidiasis. *J Med Microbiol.* 2004; 53:103-6. [DOI: 10.1099/jmm.0.05297-0] [PMID: 14729929]
9. Vidovic A, Arsic-Arsenijevic V, Tomin D, Djunic I, Jakovic R, Loncar Z, et al. Proven invasive pulmonary mucormycosis successfully treated with amphotericin B and surgery in patient with acute myeloblastic leukemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2013; 3(7):263. [DOI: 10.1186/1752-1947-7-263] [PMID: 24299522]
10. Cantu J. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine.* 2004; 8(2). Available from: <https://ispub.com/IJEICM/8/2/3737>.
11. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al.; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(2):161-89. [DOI: 10.1086/380796] [PMID: 14699449]
12. De Castro N, Mazoyer E, Porcher R, Raffoux E, Suarez F, Ribaud P, et al. Hepatosplenic candidiasis in the era of new antifungal drugs: a study in Paris 2000-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(6):185-7. [DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03819.x] [PMID: 22458883]
13. Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica.* 2002; 87(5):535-41. [PMID: 12010669]

Favorable Outcome of Hepatosplenic Candidiasis in a Patient with Acute Leukemia

Nataša Čolović^{1,2}, Valentina Arsić Arsenijević^{1,3}, Nada Suvajdžić^{1,2}, Irena Djunić^{1,2}, Dragica Tomin^{1,2}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³University of Belgrade, School of Medicine, Institute of Microbiology and Immunology, National Reference Medical Mycology Laboratory, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Acute leukemias treatment requires strong chemotherapy. Patients that develop bone marrow aplasia become immunocompromised, thus becoming liable to bacterial and fungal infections. Fungal infections caused by *Candida* are frequent. Hepatosplenic candidiasis (HSC) is a frequent consequence of invasive candidiasis which is clinically presented with prolonged febrility unresponsive to antibiotics.

Case Outline A 53-year-old patient with acute myeloid leukemia was submitted to standard chemotherapy "3+7" regimen (daunoblastine 80 mg i.v. on days 1 to 3, cytarabine 2x170 mg i.v. during 7 days) and achieved complete remission. However, during remission he developed febrility unresponsive to antibiotics. Computerised tomography (CT) of the abdomen showed multiple hypodense lesions within the liver and spleen. Haemocultures on fungi were negative. However, seroconversion of biomarkers for invasive fungal infection (IFI) (*Candida* and *Aspergillus* antigen/Ag and antibody/Ab) indicated possible

HSC. Only high positivity of *anti-Candida IgG* antibodies, positivity of mannan and CT finding we regarded sufficient for the diagnosis and antimycotic therapy. Three months of treatment with different antimycotics were necessary for complete disappearance of both clinical symptoms and CT findings.

Conclusion In patients with prolonged febrile neutropenia IFI has to be strongly suspected. If imaging techniques show multiple hypodense lesions within liver and spleen, HSC has to be taken seriously into consideration. We believe that, along with CT finding, positive laboratory *Candida* biomarkers (mannan and IgG antibodies) should be considered sufficient for "probable HSC" and commencement of antifungal therapy, which must be long enough, i.e. until complete disappearance of clinical symptoms and CT findings are achieved.

Keywords: acute leukemia; hepatosplenic candidiasis; laboratory biomarkers; *anti-Candida* antibody; mannan; computed tomography

Примљен • Received: 26/06/2014

Ревизија • Revision: 23/02/2015

Прихваћен • Accepted: 04/03/2015