

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA HISTOLOGICKY OVĚŘENÉHO ASPERGILOVÉHO ABSCESE MOZKU U DÍTĚTE S AKUTNÍ LYMFBLASTICKOU LEUKÉMIÍ A JATERNÍM SELHÁNÍM

SUCCESSFUL TREATMENT OF ASPERGILLUS BRAIN ABSCESS IN CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND CONCOMITANT ACUTE LIVER FAILURE

ŠTĚRBA J.¹, PROCHÁZKA J.², VENTRUBA J.³, KŘEN L.⁴, DEMBICKÁ D.¹, ZAPLETAL O.⁵, BURGETOVÁ D.⁶, ZITTERBART K.¹, P. MUDRY¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

² KLINIKA DĚTSKÉ RADIODIOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

³ KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE, TRAUMATOLOGIE A ORTOPEDIE FN BRNO A LF MU BRNO

⁴ PATOLOGICKO ANATOMICKÝ ÚSTAV FN BRNO A LF MU BRNO

⁵ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN BRNO

⁶ ODDĚLENÍ KLINICKÉ MIKROBIOLOGIE FN BRNO

Souhrn: Mykotické infekce jsou relativně častou a velmi závažnou komplikací léčby u pacientů léčených s maligním nádorovým onemocněním. Jednou z nejobávanějších mykotických infekcí jsou aspergilové abscesy mozku, které jsou spojené s vysokou mortalitou. Na kazuistice šestnáctileté pacientky, léčené na naší klinice s akutní lymfoblastickou leukémií, dokumentujeme obtížnou diagnostiku a léčbu takovéto infekce při probíhající antineoplastické terapii. Indukční část chemoterapie u ní byla komplikována jaterním selháním a následným rozvojem febrilní neutropenie, během níž se rapidně změnilo chování pacientky, a provedená vyšetření prokázala aspergilový absces ve frontálních lalocích mozku. Absces se nám podařilo intenzivní kombinovanou antimykotickou terapií a neurochirurgickými zákroky zvládnout. Pacientka je při trvajícím prvním kompletní remisi leukemie bez známek mykotické infekce a již bez nutnosti antimykotické terapie. Zdůrazněna je široká mezioborová spolupráce při terapii mozkových abscesů, jsou diskutovány možnosti léčby mykotických infekcí.

Klíčová slova: mozkový absces, aspergilový absces, akutní leukémie, děti, jaterní selhání, antimykotická terapie

Summary: Fungal infections are increasingly observed during periods of prolonged neutropenia following intensive cancer therapy. Mycotic brain abscesses are among the most feared ones. Such infection carries very high mortality. The authors report a 16-year-old girl, who developed a histologically proven aspergillus brain abscess during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Treatment course was complicated by liver failure during early induction as well. Details of the antifungal therapy are described here. Prolonged, combined, antifungal therapy with neurosurgical interventions successfully eradicated the lesion, while allowing continuation in the patient's antileukemic therapy. She remains in 1st complete remission of the ALL with no evidence of active mycotic infection, with no further antifungal treatment. We emphasize the need for a coordinated, multimodal diagnostic and therapeutic approach to treat such patients. Contemporary possibilities of antifungal treatment are discussed.

Key words: brain abscess, aspergillus abscess, acute leukemia, children, liver failure, antimycotic treatment

Úvod

Mykotické infekce jsou stále častější komplikací období hluboké myelosuprese po protinádorové chemoterapii, zejména u pacientů léčených opakovaně a dlouhodobě širokospektrými antibiotiky (10). Jednou z nejobávanějších mykotických infekcí jsou abscesy CNS způsobené vláknitými houbami (především *Aspergillus*), které, navzdory intenzivní terapii, jsou spojeny s velmi vysokou mortalitou (3, 14). Důkazem nespokojivého stavu je existence pouze několika kasuistik o úspěšné léčbě dětí se zhoubnými nádory, u kterých došlo k manifestaci aspergilové infekce CNS v průběhu indukce (15, 16). Situaci dále komplikuje fakt, že efektivní terapie mykotické infekce významně interferuje s aktivní antineoplastickou léčbou, a u řady pacientů, u nichž došlo k úspěšné eradikaci mykotické infekce, dojde dříve nebo později k relapsu základního onemocnění (1, 14).

V tomto sdělení popisujeme 16 letou pacientku s akutní lymfoblastickou leukémií a jaterním selháním, u které došlo v průběhu indukce remise k manifestaci mykotického abscesu CNS

a následně i k úspěšné eradikaci mykotické infekce prolongovanou kombinovanou sekvenční antimykotickou terapií a neurochirurgickým zákrokem.

Kazuistika

U asymptomatického dítěte bez anamnestické zátěže byla při vyšetřování u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) z jiných příčin v posledních 4 letech dvakrát zachycena vyšší hodnota celkového bilirubinu (40 $\mu\text{mol/l}$) a hraniční hodnoty AST a ALT. Podrobnější vyšetření u asymptomatické pacientky nebyla provedena. 16 letá dívka studovala střední zdravotnickou školu a byla očkována proti hepatitidě B Engerixem B, 1. dávka 29.10.02. Týden po vakcinaci a tři týdny před přijetím do nemocnice byla vyšetřena PLDD pro váhový úbytek asi 3 kg, žízeň a zvýšenou diurézu. Diabetes mellitus nebyl laboratorně potvrzen. Za další 2 týdny se přidaly obtíže charakteru vertiga a pruritu a objevil se klinicky zjevný ikterus (87 $\mu\text{mol/l}$, konjugovaný 38 $\mu\text{mol/l}$, ALT 18,3 mkat/l). Pacientka byla odeslána k hospitalizaci na spádové dětské oddělení s podezřením

na hepatitidu. Tentýž den však byla ještě aplikována 2. dávka Engerixu B.

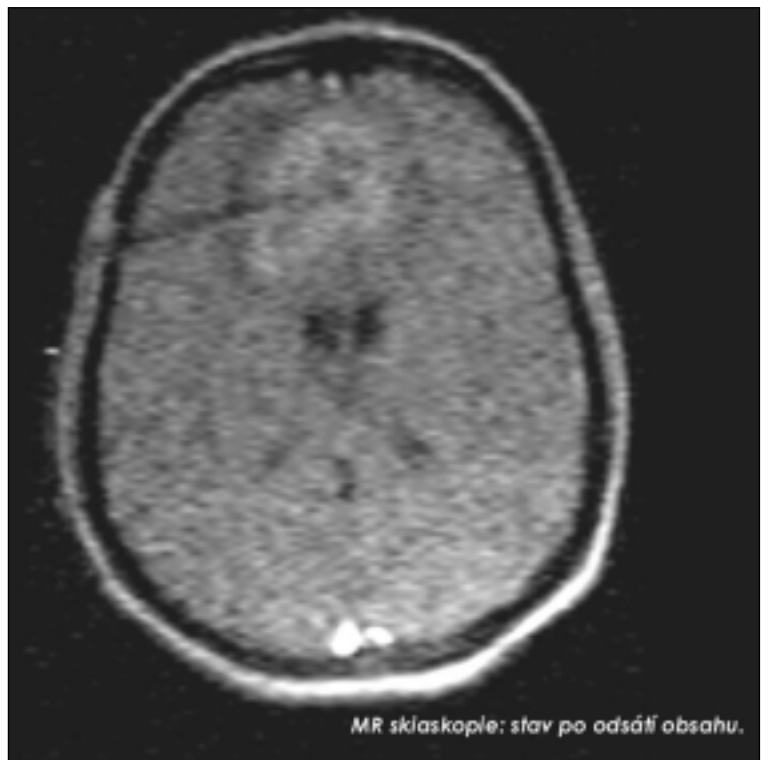
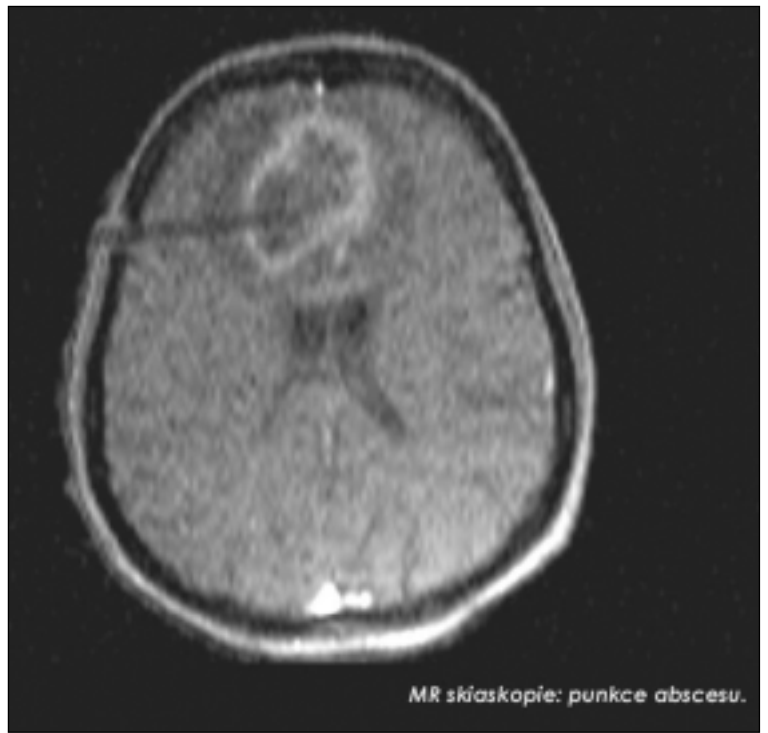
Hospitalizace na spádovém dětském oddělení byla ukončena po 5 dnech s diagnostickým závěrem: progredující ikterická jaterní léze nejasné etiologie, virové hepatitidy vyloučeny, výrazná pancytopenie v krevním obraze. Pacientka byla přeložena na Klinikou dětské onkologie (KDO) FN Brno.

Vstupní hodnoty laboratorních vyšetření byly následující: hemoglobin 76 g/l erytrocyty $2,73 \times 10^{12}/l$, hematokrit 0,22, leukocyty $1,1 \times 10^9/l$ trombocyty $50 \times 10^9/l$, v diferenciálním rozpočtu 3% blastických elementů, ionogram, glykémie, urea, kreatinin, kyselina močová v normě, bilirubin celkový 125 $\mu\text{mol}/l$, konjugovaný 100 $\mu\text{mol}/l$, ALT 16 $\mu\text{kat}/l$, AST 13,7 $\mu\text{kat}/l$, GMT 7,7 $\mu\text{kat}/l$, ALP 7,8 $\mu\text{kat}/l$, LDH 15,6 $\mu\text{kat}/l$, hemokoagulace norma, CRP 1 mg/l, FV 87/111 mm, moč chemicky i vyšetření močového sedimentu bylo negativní.

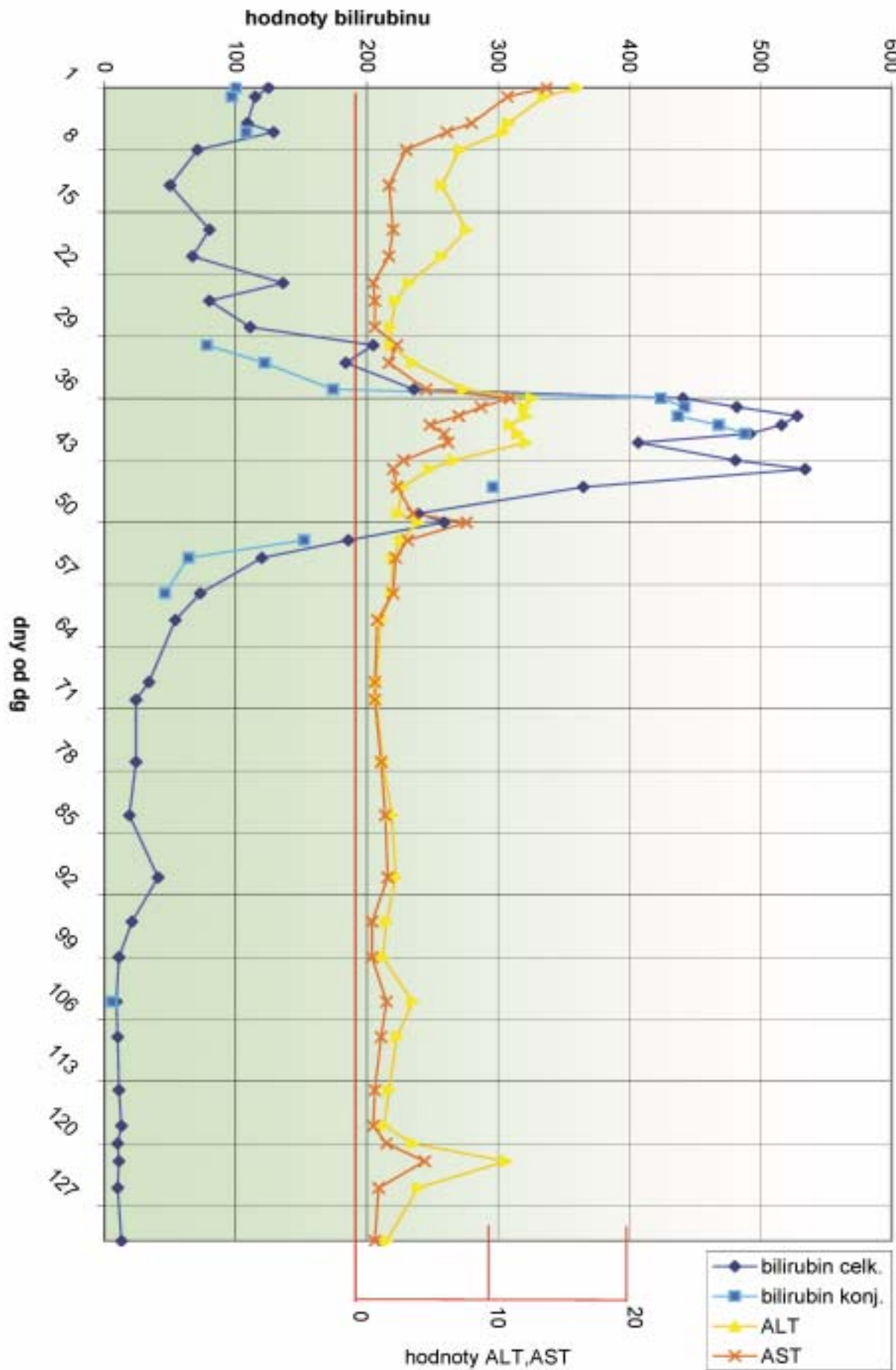
Aspirát kostní dřeně byl středně bohatý, infiltrován lymfoblasty (92%) morfologicky charakteru L1, flow cytometricky s hyperexpresí CD10 a aberantní expresí CD 66c na subpopulaci blastů (22%). Standardně vyšetřované fúzní geny (MLL AF4, BCR ABL a TEL AML 1) nebyly prokázány, cytogenetické vyšetření prokázalo komplexní změny karyotypu. Biochemické, cytologické i kultivační vyšetření mozkomíšního moku byla zcela v normě, stejně jako vstupní neurologické a oční vyšetření. Na vstupním ultrasonografickém vyšetření byla struktura jaterního parenchymu hodnocena jako normální, s normální echogenitou, mírná splenomegalie, s normální strukturou.

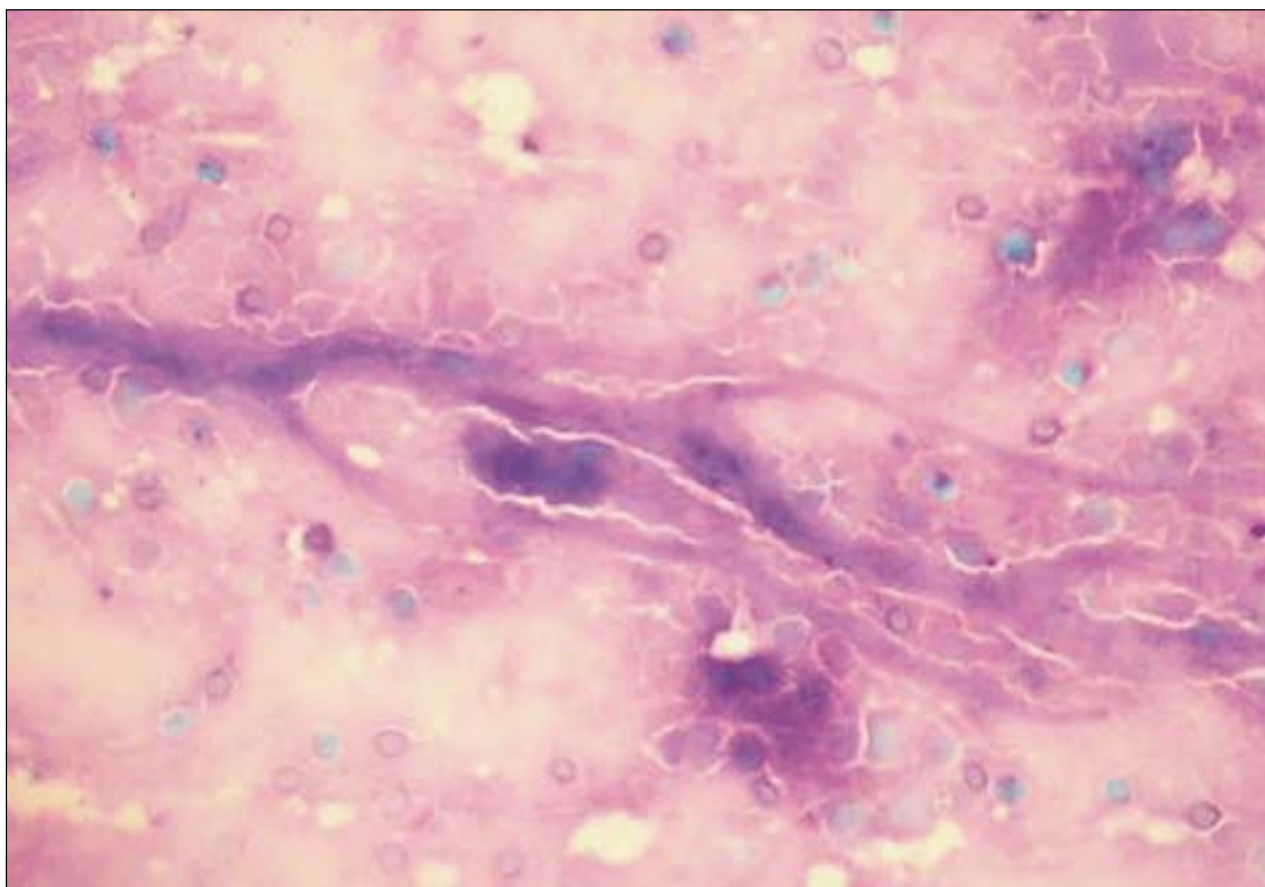
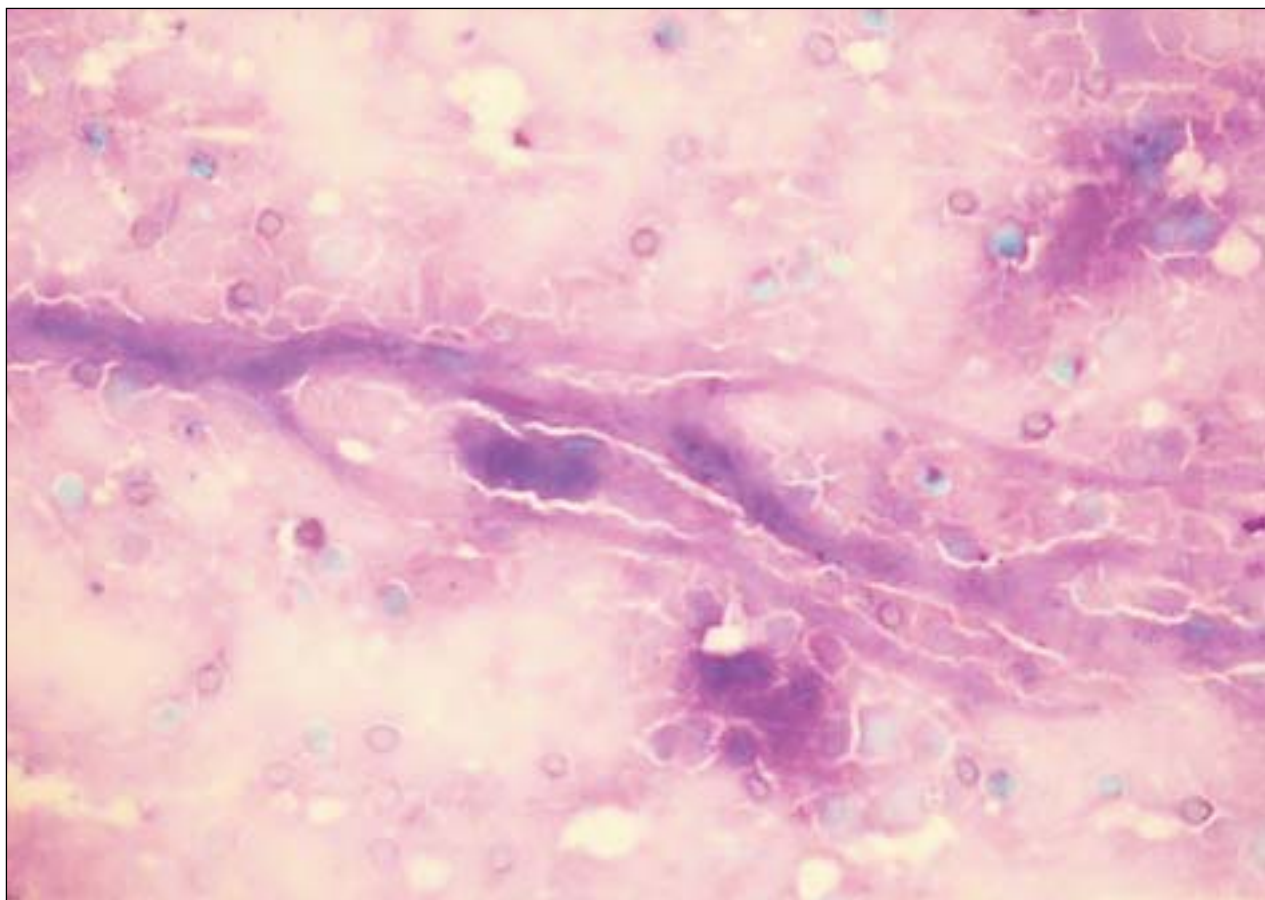
Byla stanovena diagnosa akutní lymfoblastické leukémie a 9.12.02 zahájena terapie dle protokolu ALL IC BFM 2002, střední riziko. Den 8 protokolu I ukazuje dobrou odpověď na kortikoidní předfázi (hodnocena jako „prednison good responder“). Postupně poklesly hodnoty transamináz i bilirubinu. Při kortikoterapii došlo k rozvoji steroidního diabetu, který byl upraven dietou a bolusy krátkodobě působícího insulínu. Kostní dřeň den 15 byla středně bohatá, s 2% blastů, splňovala tedy kriteria hematologické remise. Po dosažení hematologické remise jsme zahájili i podpůrnou terapii rekombinantním erythropoetinem beta (Neorecormon®). Celkový stav pacientky byl dobrý, proto byla propuštěna do ambulantní péče v den 16 protokolu I s hodnotami bilirubinu 67 $\mu\text{mol}/l$, ALT 5,7 $\mu\text{kat}/l$, ostatní hodnoty biochemických vyšetření a hemokoagulace byly v mezích normy. Pokles hladin bilirubinu a transamináz jsme dávali do souvislosti s dobrou odpovědí základního onemocnění na léčbu a tedy ústupem předpokládané infiltrace jater.

Ode dne 24 Protokolu I se ale hodnota bilirubinu začala znovu zvyšovat, opět s převahou konjugovaného. Pokračovali jsme v chemoterapii za hospitalizace, na kontrolním ultrazvukovém vyšetření byla prokázána difúzně zvýšená echogenita jater a zesílení stěny žlučníku. Hodnoty bilirubinu postupně dosáhly až 528 $\mu\text{mol}/l$, konjugovaného až 488 $\mu\text{mol}/l$, chemoterapie byla přerušena po dni 30. Na oddělení nukleární medicíny bylo provedeno vyšetření jater pomocí HIDA scanu, které prokázalo snížení jaterní



funkce na 30%, primárně hepatálního původu. Komplexní intenzivní terapie stavu spočívala v korekci fluidokoagulační rovnováhy, parenterální výživě s omezením tuků pro hodnoty triacylglyceridů až 12 mmol/l, a v podávání N-acetylcysteinu (Broncholysin®) ve vysokých dávkách (300 mg/kg/d) v kontinuální infuzi s cílem reparace hepatocytů (graf č. 1). Komplikací byla atelektáza pravého horního plicního laloku, velmi pravděpodobně způsobená hlenovou zátkou při nadprodukci sekretu v dýchacích cestách při léčbě N-acetylcysteinem. Plánovaná kontrolní aspirace kostní dřeně den 33 potvrdila trvání kompletní hematologické remise základního onemocnění. V dalších dnech došlo k rozvoji febrilní neutropenie s těžkou mukositidou v oblas-





ti celé trávicí trubice s nutností kombinované antibiotické terapie, intervenčního podání hemopoetických růstových faktorů G-CSF (Neupogen®) a analgetické Morfinem. Rozvinul se subileosní stav, a těžká povšechná periferní neuropatie s inkontinencí moči i stolice, s bolestivými paresteziemi a hyperestéziemi zejména na prstech nohou. Po 10 dnech intenzivní symptomatické terapie se klinický stav i laboratorní parametry začaly postupně zlepšovat, ale nově se objevily kvalitativní změny chování (výraz „klackovitě chování“ vystihuje změnu přesně). Zpočátku jsme je připisovali celkovému stavu a suspektní jaterní encefalopatii (hladiny amoniaku však dosáhly nejvýše jen 75 µmol/l). Neurologické, EEG i oční vyšetření byla bez jednoznačné patologie, ale na CT a následně i MR mozku se zobrazilo patologické ložisko ve frontálních lalocích, překračující střední čáru velikosti 44x36 mm, se sytícím se lemem, kompatibilní s dg. mykotického abscesu (obr 1), a které svou lokalizací vysvětlilo změny chování. Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo jen hraniční počet bílých krvinek s normálními hladinami bílkovin i glukosy a v diagnostice již dále nepomohlo. Nasadili jsme empirickou antimykotickou terapii amphotericinem B koloidní disperze (Amphocil®) v dávce 6 mg/kg/d. Po 12 dnech této terapie byla neurochirurgem pod MR skiaskopickou kontrolou stereotakticky provedena punkce ložiska (obr.1), odsáto 8 ml tekutiny hnědavého charakteru. Standardní kultivační mikrobiologické vyšetření, včetně prolongované kultivace bylo negativní. Histologicky byly prokázány septované hyfy s charakteristickými dvěma konturami, větvičky se pod úhlem 45°, kompatibilní s dg. aspergilosy (obr. 1). Zákrok byl komplikován lokálním krvácením do abscesové dutiny a okolí punkčného kanálu. Dávka Amphocilu byla zvýšena na 8 mg/kg/d. Po dalších 10 dnech po hematologické přípravě rekombinantním F VIIa (NovoSeven®) pro přetrvávající útlum kostní dřeně byla neurochirurgem zadrénována abscesová dutina v mozku, s odsátím 12 ml tekutého obsahu charakteru starší krve. Antimykotická terapie byla rozšířena o flucytosin (Ancotil®) 100 mg/kg/d systémově a Amphotericin B lokálně, 3 x denně 10mg do abscesové dutiny, po dobu celkem 10 dní. Dávka Amphocilu byla zvýšena na 10 mg/kg/d. Při stejné celkové anestezii byla provedena laparoskopicky biopsie jater. V histologickém vyšetření jaterní tkáně byla prokázána silně aktivní steatohepatitis, s fibrosou střední, bez možnosti jednoznačné etiopatogenetické zařazení. Plísně nebyly v jaterní tkáni prokázány. Na kontrolním CT vyšetření byla patrná mírná regrese velikosti chronické abscesové dutiny na velikost 21x25 mm. Kontrolní vyšetření kostní dřeně potvrdilo hematologickou remisi základního onemocnění. Po přestávce 42 dnů bez antineoplastické terapie jsme pokračovali v protinádorové chemoterapii, spolu s konkomitantní léčbou Amphocilem (8 mg/kg/d) a Ancotilem. Bilirubin, transaminázy, krevní obraz i hemokoagulace byly prakticky v mezích normy. Celkový stav pacientky byl uspokojivý, dominovala výrazná neuropatie s hyperestéziemi prstů nohou a povšechná hypotonie svalstva. Opakované zvracení a nedostatečný perorální příjem si vyžádaly zavedení gastrostomie (PEG), což umožnilo zlepšení nutričního stavu pacientky. Pro trombocytopenii byla chemoterapie v indukci (protokol I) přerušena ještě na dalších 10 dnů. V této části terapie se hodnoty bilirubinu pohybovaly okolo 20 µkat/l a transaminázy v hodnotách okolo 2-3 násobku normy. V dalších fázích již bylo možno pokračovat s konkomitantní antimykotickou a antineoplastickou terapií dle protokolu. Prodleva v chemoterapii pouze 1 týden během dalších 4 měsíců je na dolní hranici obvyklých odchylek od protokolů BFM v této fázi terapie. Kontrolní vyšetření magnetickou resonancí dokumentovala postupnou regresi velikosti abscesové dutiny. Neurochirurgické odstranění residua chronického abscesového ložiska otevřenou cestou bylo provedeno v říjnu 2003, po ukončení plánované intenzivní chemoterapie a po 9 měsících od průkazu patologického ložiska v CNS. Při histologickém vyšetření byl potvrzen chronický mykotický aspergilový absces, který se sestával centrálně

ně ze zanikajících, zčásti fragmentovaných a lýzovaných aspergilových septovaných hyf s typickým dichotomickým větvením směrem k periférii a s charakteristickou dvojitou konturací. Vegetativní spory („fruiting bodies“) nebyly přítomny. Kolem skupin zanikajících hyf byla přítomna demarkující granulomatózní resorptivní reakce. Periferněji byla přítomna gliofibrózní jizva a úklidová reakce ze zrnekčkových buněk. Vzhledem k fragmentaci a lýze aspergilových hyf, absenci vegetativních spor a intenzitě granulomatózní resorptivní reakce bylo možno usuzovat na regresivní trend v biokineticce mykózy. Antimykotická léčba Amphocilem byla ukončena 3 měsíce po exstirpaci abscesu. V průběhu udržovací per orální chemoterapie došlo, i při redukováných dávkách cytostatik, ke 3 epizodám febrilní neutropenie, kde klinickou odpověď přineslo až empirické přisazení antimykotika. Zde byl použit voriconazol.

V průběhu téměř jeden rok trvající léčby preparáty amphotericinu B dosáhla celková kumulativní dávka amphotericinu B 2. 232 g/kg, voriconazolu 0.9 g/kg.

Pacientka je i nadále v kompletní hematologické remisi své ALL, t.č. 21 měsíců od diagnózy, pokračuje v plánované perorální udržovací chemoterapii dle protokolu. Kontrolní MRI mozku je zcela bez známek mykotického postižení. Dívka je ve velmi dobrém celkovém stavu a náladě, schopná samostatné chůze a vrací se ke studiu střední zdravotnické školy. Hodnoty transamináz jsou normalizovány, hladiny bilirubinu jsou dlouhodobě kolem 20 – 25 µmol/l, s normálními hodnotami urey a kreatininu.

Diskuse

Mykotické abscesy CNS jsou vzácnou a obávanou komplikací protinádorové terapie. Aspergilosa je u onkologicky nemocných považována za progredující a zpravidla fatální onemocnění (4). V literatuře se postižení CNS popisuje u 50–60 % nemocných s diseminovanou aspergilovou infekcí, zpravidla v souvislosti s primárním plicním postižením (22). Nicméně ve velké skupině pacientů po transplantaci kostní dřeně se přítomnost plicní aspergilosy podařilo prokázat jen u 30–48 % pacientů s aspergilovým abscesem CNS (6). U naší pacientky jsme klinicky, ani zobrazovacími metodami (RTG, CT) nezachytili obraz kompatibilní s mykotickým postižením plic, proto nebyly indikovány ani další vyšetřovací metody např. bronchoalveolární laváž nebo plicní biopsie.

Rizikovými faktory pro rozvoj invazivní mykotické infekce jsou přítomnost imunoprese, zavedení centrální žilní katétr, léčba chemoterapií a steroidy, léčba širokospektrými antibiotiky a předchozí kolonizace dýchacího či trávicího ústrojí (6, 14). Naše pacientka měla většinu z výše uvedených, jen s výjimkou kolonizace aspergilem.

Prognóza aspergilových abscesů CNS je obecně velmi nepříznivá, s mortalitou mezi 90–100 % (19). Velmi důležitým faktorem ovlivňujícím přežití pacientů s invazivními mykózami je včasnost nasazení antimykotické terapie. Nově jsou k dispozici možnosti diagnostiky aspergilové DNA pomocí PCR a stanovení galaktomananu pomocí ELISA (2, 11). U naší pacientky však bylo možno rutinně používat tyto testy až po několika měsících antimykotické terapie a proto nejsou zmiňovány.

Prognosticky je důležitá dostatečně dlouhá antimykotická terapie v dostatečně vysokých dávkách, zajišťujících penetraci do CNS a také možnost chirurgické intervence, i když o rozsahu, a stupni radikalitě neurochirurgického zákroku, se stále diskutuje (19). Použití amphotericinů na tukových nosičích zlepšilo možnosti léčby mykotických infekcí CNS (8, 14), avšak recentní literární údaje svědčí spíše o výhodnosti voriconazolu jako léku první volby u pacientů s aspergilovou infekcí (10, 19, 20).

Nevýhodou voriconazolu je především jeho efekt na isoformy cytochromů CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, tedy rizika potenciálně závažných lékových interakcí. Týká se to přede-

vším pacientů léčených vinca alkaloidy, kdy klinicky závažné interakce jsou již dobře dokumentované u jiných azolů, především itraconazolu (9, 17). Zcela vyřešeno dosud není ani pediatrické dávkování vorikonazolu, kde se zdá, že děti potřebují vyšší dávky než dospělí pacienti (21).

Po histologickém stanovení diagnózy velmi pravděpodobně aspergilové infekce jsme se pokusili o kombinovanou antimykotickou terapii vorikonazol + koloidní disperse amphotericinu B. Přisazení vorikonazolu však v časné fázi léčby vedlo k významnému zhoršení renálních parametrů i jaterních testů, s jejich rychlým návratem k původním hodnotám po vysazení vorikonazolu.

K etiologii těžké hepatopatie, kterou se celé onemocnění manifestovalo, se nemůžeme jednoznačně vyjádřit. Uvažovali jsme o možnosti některých hereditárních lézí, jež se doposud chovaly bezpříznakově, jako např. Gilbertův syndrom. Následně jaterní selhání pak bylo pravděpodobně kombinací předpokládané preexistující hereditární léze, infiltrace jater při ALL a superpozice hepatotoxické chemoterapie. Jedním z opatření v iniciální fázi jaterního selhání je podávání vysokých dávek N-acetylcysteinu, jehož smyslem je suplementovat hepatocytův prekursor glutathionu, který hraje důležitou roli v detoxikačních procesech (16). Vysoké dávky N-acetylcysteinu byly naší pacientkou dobře tolerovány a lze se domnívat, že N-acetylcystein přispěl k reparaci komplikující, klinicky významné jaterní léze.

V recentní literatuře lze najít řadu sdělení zdůrazňujících potenciální neuroprotektivní význam léčby rekombinantním erythropoetinem, která jsou podložena jak klinickým pozorováním, tak i experimentálními pracemi (5, 7). Lze pouze spekulovat, do jaké míry přispěla terapie rekombinantním erythropoetinem k velmi dobrému neurologickému stavu naší pacientky, včetně udržení kognitivních funkcí.

Domníváme se, že klinický průběh, radiologický i histologický obraz je u naší pacientky kompatibilní s aspergilovou infekcí. Jiné vláknité houby mohou být také příčinou invazivních infekcí u imunokompromitovaných pacientů a připomínat histopatologický i radiologický obraz aspergila (např. Fusari-

um, Pseudoallescheria, Penicillium), v tomto případě byl histopatologický obraz typický (Fusarium má hyfy sotva zřetelné v H&E barvení a větvení spíše pravoúhlé). Navíc rod *Aspergillus* se zdá být jedinou nekasinkovou houbou, patřící mezi hyfomycety, která je schopná působit invazivní mykózy v hlubokých tkáních. Ačkoli nebyl *Aspergillus* kultivačně prokázán kultivačně prokázán – což ale není u aspergilových infekcí neobvyklý jev (4, 8, 17) – domníváme se, že u naší pacientky je infekce jinou plísní než aspergilem jen velmi málo pravděpodobná.

Sdělení podtrhuje potřebu dalších studií zaměřených na problematiku časné detekce a terapie mykotických infekcí u onkologicky nemocných, včetně i nadále problematické a kontroverzní oblasti efektivní antimykotické profylaxe u onkologicky nemocných.

Závěr

1. K život ohrožujícím mykotickým infekcím může dojít i v časných fázích indukční léčby akutní leukémie a na tuto možnost je třeba trvale pomýšlet. Cílená biopsie pod MRI kontrolou je spojena s minimální morbiditou, umožní histologickou diagnózu a je proveditelná i u pacientů v závažném celkovém stavu a těžké myelosupresi.
2. Prolongovaná kombinovaná, event. sekvenční antimykotická terapie je možná a proveditelná i u pacientů s akutní leukémií a s pokračující intenzivní chemoterapií vedenou s kurativním záměrem.
3. Renální toxicita derivátů amphotericinu B na tukovém nosiči je za podmínky adekvátní hydratace a suplementace minerálů (10) přijatelná a dovoluje velmi dlouhou terapii, a to i konkomitantně s nefrotoxickou chemoterapií.

Podtrhujeme dále význam široké mezioborové spolupráce a dostatečného personálního i technického zázemí pro péči o děti nemocné zhoubným nádorem.

Práce byla zčásti podpořena VZ MZd ČR č. 00065269705 a grantem IGA NC 7104-3.

Literatura

1. Bethell D, Hall G, Goodman TR et al: Resolution of orbitocerebral aspergillosis during combination treatment with voriconazole and amphotericin plus adjunctive cytokine therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 May;26(5):304-7.
2. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D et al: Current molecular diagnostic approaches to systemic infections with aspergillus species in patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2004 Mar;45(3):463-8.
3. Denning DW, Marinus A, Cohen J et al: An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. *EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. J Infect.* 1998 Sep;37(2):173-80.
4. Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Inf. Dis.* 26, 781 – 803, 1998)
5. Grasso G, Sfacteria A, Cerami A et al: Erythropoietin as a tissue-protective cytokine in brain injury: what do we know and where do we go? *Neuroscientist.* 2004 Apr;10(2):93-8
6. Haktanese ME, Bauwens JE, Kjos B et al: Brain abscess following marrow transplantation: experience of the Fred Hutchinson Cancer Research Centre 1984 – 1992. *Clin Inf Dis* 1995, 19, 402 – 408)140, 2475 – 2479
7. Henry DH The evolving role of epoetin alfa in cancer therapy. *Oncologist.* 2004;9(1):97-107
8. Herbrecht R, Natarajan-Ame S, Nivoix Y et al: The lipid formulations of amphotericin B. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Aug;4(8):1277-87
9. Kamaluddin M, McNally P, Breatnach F et al: Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr.* 2001 Oct;90(10):1204-7.
10. Klasterky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Feb;23(2):105-112
11. Komatsu H, Fujisawa T, Inui A et al: Molecular diagnosis of cerebral aspergillosis by sequence analysis with panfungal polymerase chain reaction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Jan; 26 (1):40-44.
12. Mayer J, Doubek M, Doubek J et al: Reduced nephrotoxicity of

- conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis.* 2002 Aug 1;186(3):379-88. Epub 2002 Jul 11
13. Ng T, Robson GD, Denning DW: Hydrocortison enhances growth of *Aspergillus* spp.: implication for pathogenesis. *Microbiology* 1994.
14. Ng A, Gadong N, Kelsey A et al: Successful treatment of aspergillus brain abscess in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000 sep;17(6):497-504.
15. Okamoto K, Kuroiwa A, Yokoyama Y et al: A case of cerebral aspergillosis associated with induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia No To Shinkei. 1996 Nov;48(11):1047-51.
16. Psiachou-Leonard E, Sidi V, Tsvitanidou M et al: E.J. Brain abscesses resulting from *Bacillus cereus* and an *Aspergillus*-like mold. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Oct;24(7):569-71
17. Sathiapalan RK, Al-Nasser A, El-Solh H et al: Vincristine-itraconazole interaction: cause for increasing concern. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Oct;24(7):591.
18. Sener G, Tosun O, Sehirlirli AO et al: Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci.* 2003 May 2;72(24):2707-18
19. Schwartz S, Thiel E. Update on the treatment of cerebral aspergillosis. *Ann Hematol.* 2004;83 Suppl 1:S42-4.
20. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):225-34.
21. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T et al: Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):2166-72
22. Wheat JL, Goldman M, Sarosi GA: Fungal Infection in the immunocompromised host, in: Rubin RH, Young LS. *Clinical Approach to Infection in Compromised Host.* 4th edition, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2002