



Caso clínico

Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo

Proven invasive fungal infection by *Stephanoascus ciferrii* in the central nervous system in a patient with high-risk acute biphenotypic B-myeloid/myeloid B- cell leukemia

Dr. José Guillermo Murguía-Pérez,* Dra. Daniela Arce-Cabrera†

* Médico pediatra. Departamento de Pediatría.

† Oncóloga pediatra. Departamento de Oncología Pediatría.

Hospital Pediátrico de Sinaloa, México.

Citar como: Murguía-Pérez JG, Arce-Cabrera D. Infección fúngica invasiva probada por *Stephanoascus ciferrii* en sistema nervioso central en un paciente con leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2023; 32 (1-3): 27-33. <https://dx.doi.org/10.35366/115244>

RESUMEN

Introducción: la infección fúngica invasiva (IFI) por hongos filamentosos continúa causando una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y receptores de trasplante hematopoyético, esta enfermedad se clasifica en posible, probable y probada de acuerdo a los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). *Stephanoascus ciferrii* es un hongo ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii* cuyo aislamiento en seres humanos es raro, especialmente en localizaciones distintas a tejidos cutáneos y a la peculiaridad de esta especie por tener resistencia al fluconazol. La leucemia bifenotípica aguda (LBA) es rara, representa sólo 5% de todos los casos de leucemia aguda. **Reporte de caso:** presentamos el caso de un lactante con diagnóstico de leucemia bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo, quien cursó con fiebre intermitente, irritabilidad, detención de los hitos del desarrollo, nódulos cutáneos en brazo, neutropenia profunda y prolongada; dentro del abordaje diagnóstico infeccioso y ante alteración del neurodesarrollo se realizó punción lumbar, donde se aisló *Stephanoascus ciferrii*, por lo que se integró el diagnóstico de IFI, se inició tratamiento de acuerdo a las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis, con

ABSTRACT

Introduction: invasive fungal infections (IFI) caused by filamentous fungi continue to cause high morbimortality in patients with hematologic diseases and hematopoietic transplant recipients. This disease is classified as possible, probable, and proven according to the criteria of the *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). *Stephanoascus ciferrii* is a heterothallic, ascomycetous, yeast-like fungus that is a teleomorph of *Candida ciferrii*, whose isolation in humans is rare, especially in locations other than skin tissue and the peculiarity of this species to be resistant to fluconazole. *Acute biphenotypic leukemia (ABL)* is rare; it accounts for only 5% of all cases of acute leukemia. **Case report:** we present the case of a minor child diagnosed with high-risk biphenotypic B-cell/myeloid leukemia who presented with intermittent fever, irritability, developmental delay, skin nodules on the arm, profound and prolonged neutropenia; As part of the infectious diagnostic approach and in view of the developmental abnormalities, a lumbar puncture was performed, isolating *Stephanoascus ciferrii*, which confirmed the diagnosis of IFI, and treatment was initiated according to the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) guidelines for the treatment of candidiasis, which responded well. **Conclusion:** proper assessment of individual

Recibido: 23/08/2022. Aceptado: 19/09/2022.

Correspondencia:

José Guillermo Murguía-Pérez

Calle Constitución S/N, Col. Jorge Almada, 80200, Culiacán, Sinaloa, México.

E-mail: murguia_josé@uicol.mx



una respuesta favorable. **Conclusión:** la evaluación adecuada del riesgo individual de IFI es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico, e incrementar la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: leucemia bifenotípica, infección fúngica invasiva, hongos, levaduras, *Stephanoascus ciferrii*.

IFI risk is critical for choosing the best prophylactic and therapeutic approach and increasing patient survival.

Keywords: acute biphenotypic leukemia, invasive fungal infection, fungi, yeasts, *Stephanoascus ciferrii*.

INTRODUCCIÓN

La leucemia bifenotípica aguda (LBA) es una enfermedad poco frecuente que comprende alrededor de 2 a 5% del total de los casos de todas las leucemias, es muy rara y de mal pronóstico. La LBA se caracteriza por la expresión asociada de dos o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población celular de blastos. Al respecto, la clasificación de neoplasias hematológicas y linfoides realizada por la OMS, en 2008, incorporó los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de este tipo de leucemia. Este sistema de puntuación se basó en el número y grado de especificidad de ciertos marcadores para los blastos mieloides o T/B blastos linfoides.^{1,2}

En las últimas dos décadas se ha incrementado el número de niños en riesgo de IFI, debido a las nuevas terapias contra el cáncer, que han permitido mejorar la supervivencia ante estas enfermedades malignas de alto riesgo y refractarias, lo que ha generado estados de inmunosupresión por más tiempo.³⁻⁵ En los pacientes que padecen una IFI la estancia hospitalaria se alarga y el gasto sanitario se multiplica en casi tres veces.⁶

Stephanoascus ciferrii (también conocido como *Candida ciferrii* o *Trichomonascus ciferrii*) es un hongo ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*.⁷ La primera descripción de esta levadura fue realizada por Kreger Van Rij en 1965,⁸ usualmente se aísla del suelo y de fuentes animales. En el ser humano se ha reportado como un agente causal de onicomycosis, micosis sistémicas, endoftalmítis, absceso intraorbitario y otitis media.⁹⁻¹² En la actualidad, se ha comenzado a introducir el concepto de complejos microbianos; dicho término se refiere a un grupo de patógenos que son fenotípicamente indistinguibles pero diferentes a nivel genético. Mediante la secuenciación del gen 18S rRNA, Kumiko Ueda-Nishimura y Kozaburo Mikata dividieron *S. ciferrii* en tres especies y propusieron el complejo *S. ciferrii*, formado por *S. ciferrii*, *Candida allociferrii* y *Candida mucifera*.¹³

El reconocimiento y el diagnóstico tempranos son primordiales para el tratamiento y el control de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos, esto último puede ser difícil, ya que los pacientes pueden presentar síntomas que se atribuyen a la comorbilidad.³

Para el apoyo diagnóstico se crearon los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), con el objetivo de facilitar la identificación de grupos de pacientes razonablemente homogéneos para la investigación clínica y epidemiológica, a fin de ayudar a diseñar ensayos clínicos que evalúen nuevos medicamentos y estrategias de tratamiento, y por último, pero no menos importante, para fomentar la comunicación entre los investigadores internacionales.¹⁴

En la actualidad, existen cuatro grupos de fármacos para el tratamiento de las IFI: polienos, triazoles, equinocandinas y análogos de nucleósidos. Los polienos disponibles son el desoxicolato de anfotericina B convencional (CAB), la anfotericina B liposomal, el complejo lipídico de anfotericina B (ABLC) y la dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD). Se han probado numerosos triazoles, como el fluconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el ravuconazol. Ambos grupos de fármacos previamente mencionados se dirigen al ergosterol, un componente clave de la membrana celular de los hongos. Las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) son una nueva clase de agentes antifúngicos que interfieren en la biosíntesis de la pared celular. Por último, el análogo nucleósido flucitosina interfiere en la síntesis de nucleótidos.³

CASO CLÍNICO

Lactante menor de 11 meses de edad sin endogamia ni consanguinidad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

Tuvo padecimiento con una semana de duración que se atendió con eviol, además presentó evacuaciones disminuidas de consistencia y distensión abdominal, así como irritabilidad y poca tolerancia a la alimentación, posteriormente se agregó fiebre de patrón ondulante.

A la exploración física se detectó palidez generalizada, quejido respiratorio, orofaringe normal, leve hipertrofia gingival, cuello con adenomegalias bilaterales de aproximadamente 1 × 1 cm, duras y no adheridas a planos profundos; tórax con presencia de manchas hipocrómicas redondas bien delimitadas, sugestivas de pitiriasis alba; a la auscultación con rudeza bilateral, abdomen globoso a expensas de hepatomegalia masiva que rebasa línea media y llega hasta fosa iliaca derecha; esplenomegalia

Tabla 1: Estudios de laboratorio al diagnóstico inicial.

Biometría hemática						
Hemoglobina	Hto	Leucocitos	Blastos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas
7.3 g/dL	21.8%	234,100 k/uL	227,077 k/uL	4,682 k/uL	2,341 k/uL	75,000 k/uL
Radiografía de tórax						
Sin tumor mediastinal, datos de leucostasis						
IDNA*	FISH [‡] panel linfoide y mieloide			PCR [§] panel linfoide y mieloide		
1	Negativos					
Líquido cefalorraquídeo						
14 leucocitos, positivos para blastos						
Aspirado de médula ósea						
Serie granulocítica/monocítica disminuida, abundantes células con aspecto de linfoblastos en 96.2%, con escaso citoplasma, cromatina moderadamente fina, pocas vacuolas no muy prominentes y sin nucléolos, mieloperoxidasa positiva en 5% de las células						
Inmunofenotipo de sangre periférica						
CD20 96.4 [†]	CD10 98.4 [†]	CD19 95.1 [†]	CD7 25.9 [†]	HLA-DR 98.2 [†]	CD11b 38.8 [†]	TdT 98.5 [†]
MPO 35 [†]	CD79a 51.5 [†]	CD81 99.8 [†]	CD99 90 [†]	CD38 99.6 [†]	CD58 91.9 [†]	

* Índice de ácido desoxirribonucleico. † Hibridación *in situ* por fluorescencia. § Reacción en cadena de polimerasa. † Datos expresados en porcentaje.

5 cm debajo de borde costal, peristalsis disminuida, testículos fenotípicamente masculinos. También se realizaron exámenes de laboratorio y paraclínicos, con los cuales se integró el diagnóstico de LBA de células B/mieloide de alto riesgo por inmunofenotipo con expresión aberrante CD7, edad y SNC 3, de acuerdo a la clasificación del EGIL (Tablas 1 y 2).

Se inició protocolo de quimioterapia interfant-06 a ¾ de la dosis habitual, acorde al peso. Se hospitalizó para tercer ciclo de consolidación con esquema MAE (mitoxantrona, Ara-C y etopósido) y se inició profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 20 mg/kg/día y fluconazol 6 mg/kg/día. Es importante mencionar que en este periodo de tiempo se inició la construcción de un nuevo hospital al lado de nuestra Unidad de Hemato-Oncología. Cursó con fiebre y neutropenia profunda a los cuatro días de su ingreso, se realizaron hemocultivos central y periférico, por diagnóstico de base y porque estaba hemodinámicamente inestable, se inició manejo con meropenem a 60 mg/kg/día, vancomicina 60 mg/kg/día y caspofungina a 25 mg/m²sc/día; sin embargo, no presentó respuesta clínica favorable, ya que se agregó irritabilidad, detención de los hitos del desarrollo y persistencia de fiebre, a pesar de dicho esquema.

Ante sospecha de actividad tumoral, se realizó TC de tórax y abdomen, que demostró lesiones densas bien definidas en bazo y riñones (Figura 1), se realizó prueba de enfermedad mínima residual (EMR) y punción lumbar, en donde destacó el reporte de 179 células; por sospecha de infiltración, se hizo examen de inmunofenotipo, que

Tabla 2: Sistema de distribución del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias.

Puntos	Linaje		
	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM cyt	CD3	Mieloperoxidasa
1	CD19 CD10	CD2 CD5	CD13 CD33
0.5	TdT	TdT CD7	CD14, CD15 CD11b, CD11c

junto con EMR, fue negativo y de manera paralela se envió cultivo de líquido cefalorraquídeo que reportó presencia de levaduras e hifas. El reporte final posterior evidenció *Stephanoascus ciferrii*. Se llevó a cabo resonancia magnética de cráneo, la cual demostró hiperintensidades en sustancia periventricular (Figura 1).

Se clasificó el padecimiento del paciente como una infección fúngica invasiva probada, de acuerdo a los criterios de la EORTC y el *Mycoses Study Group* (MSG) (las Tablas 3 y 4 muestran los criterios del paciente sombreados en color). Según las Guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con neutropenia (apartado III y IV),¹⁵ se decidió continuar con anfotericina B liposomal a 5 mg/kg/dosis y se agregó voriconazol a 9 mg/kg/dosis. Se solicitó valoración

por oftalmología y cardiología que reportaron ausencia de vegetaciones en retina, coroides, vítreo y corazón, respectivamente. A los cinco días de mantener dicha terapia combinada remitió la fiebre, aunado a una recuperación hematológica, se decidió su egreso hospitalario con voriconazol por vía oral y de manera ambulatoria.

DISCUSIÓN

La actitud diagnóstica tomada en este caso fue fundamentada en los criterios de la EORTC, ya que se consideran fiables para el diagnóstico de esta enfermedad, lo que reduce el riesgo de falsos negativos.

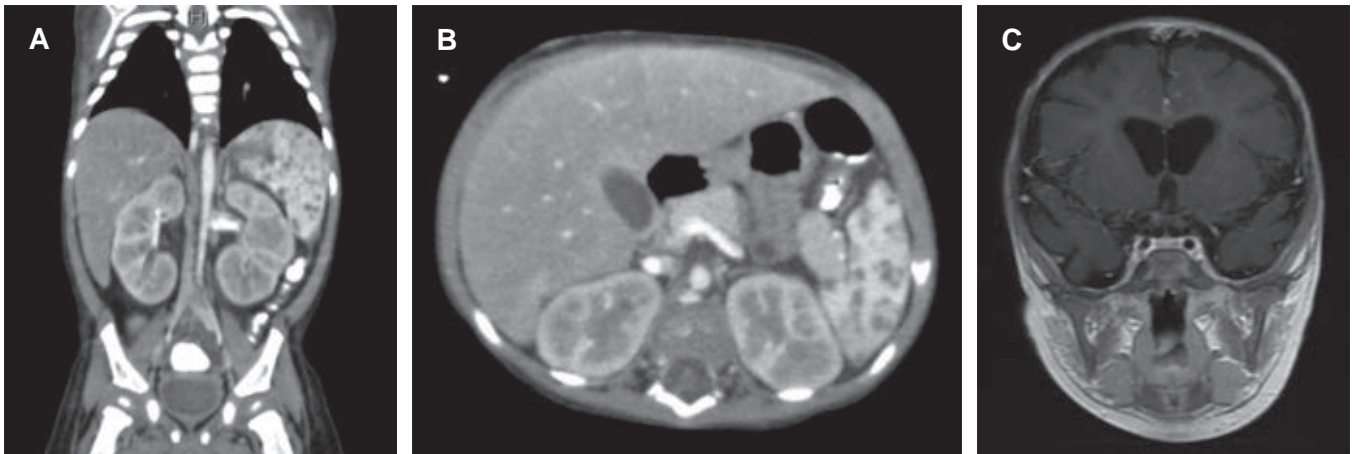


Figura 1: A) Corte coronal de tomografía computarizada de abdomen, en donde se observan lesiones densas bien definidas en bazo y riñones. B) Corte axial. C) Resonancia magnética de cráneo, la cual demostró hiperintensidades en sustancia periventricular.

Tabla 3: Criterios para la infección fúngica invasiva probada excepto para micosis endémicas.

Análisis microscópico	
Moho	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de una muestra obtenida mediante aspiración con aguja o biopsia, en la que se observan hifas o formas parecidas a la levadura, acompañadas de pruebas de daño tisular asociado
Levadura	Examen histopatológico, citopatológico o microscópico directo de un espécimen obtenido por aspiración con aguja o biopsia de un sitio normalmente estéril (distinto de las membranas mucosas) que muestra levaduras, por ejemplo, especies de <i>Cryptococcus</i> indicadas por levaduras en brote encapsuladas o especies de <i>Candida</i> que muestran pseudohifas o hifas verdaderas
Cultivo	
Moho	Recuperación de un mohó o «levadura negra» mediante el cultivo de un espécimen obtenido por un procedimiento estéril de un sitio normalmente estéril y clínica o radiológicamente anormal, consistente con un proceso de enfermedad infecciosa, excluyendo el líquido de lavado bronco alveolar, muestra de senos paranasales y orina
Levadura	Recuperación de una levadura por cultivo de una muestra obtenida por un procedimiento estéril (incluido un drenaje recién colocado en un periodo < 24 horas) de un sitio normalmente estéril que muestra una anomalía clínica o radiológica, consistente con un proceso de enfermedad infecciosa
Sangre	
Moho	Cultivo de sangre que desarrolla un mohó (por ejemplo, una especie de <i>Fusarium</i>) en el contexto de un proceso de enfermedad infecciosa compatible
Levadura	Cultivo de sangre que produce levadura (por ejemplo, las especies <i>Cryptococcus</i> o <i>Candida</i>) u hongos similares a la levadura (por ejemplo, las especies <i>Trichosporon</i>)
Análisis serológico de líquido cefalorraquídeo	
Moho	No aplica
Levadura	El antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo indica criptococosis diseminada

Tabla 4: Criterios para una infección fúngica invasiva probable, excepto para micosis endémicas.

<p>Huésped</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia reciente de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm³) durante > 10 días relacionada temporalmente con el inicio de la enfermedad fúngica • Recepción de un trasplante de células madre alogénicas • Uso prolongado de corticosteroides (excluyendo a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día, equivalente a la prednisona, por un periodo > 3 semanas • Tratamiento con inmunosupresores de células T: ciclosporina, bloqueadores del TNF-α^*, anticuerpos monoclonales específicos (como alemtuzumab) o análogos de los nucleósidos, durante los últimos 90 días • Inmunodeficiencia grave heredada (enfermedad granulomatosa crónica o la inmunodeficiencia combinada grave) <p>Criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior, registrada por alguno de los siguientes hallazgos en tomografía computarizada de tórax: <ul style="list-style-type: none"> Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo Signo de aire-creciente Cavidad • Traqueo bronquitis (análisis por broncoscopia) <ul style="list-style-type: none"> Úlcera traqueo bronquial Nódulo pseudomembranoso Placa o escara • Infección sinonasal. Imágenes que muestran sinusitis, más al menos uno de los siguientes tres signos: <ul style="list-style-type: none"> Dolor localizado agudo (incluido el dolor que se irradia al ojo) Úlcera nasal con escara negra Extensión desde el seno paranasal a través de las barreras óseas, incluyendo la órbita • Infección del sistema nervioso central. Uno de los siguientes dos signos: <ul style="list-style-type: none"> Lesiones focales en las imágenes Mejoramiento de los meninges en la resonancia magnética o la tomografía computarizada • Candidiasis diseminada. Al menos uno de las dos entidades siguientes después de un episodio de candidemia en las dos semanas anteriores: <ul style="list-style-type: none"> Pequeños abscesos similares a un blanco (lesiones en el ojo de buey) en el hígado o el bazo Exudados retinianos progresivos en el examen oftalmológico <p>Criterios micológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test directo (citológico, visión directa en microscopio o cultivo) <ul style="list-style-type: none"> Moho en esputo, líquido de lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o muestras de aspirado de senos paranasales, indicado por alguno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> Presencia de elementos fúngicos que indican un moho Aislamiento por cultivo de un moho (por ejemplo, especies de <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> o <i>Scedosporium</i>) • Pruebas indirectas (detección de antígeno o componentes de la pared celular) <ul style="list-style-type: none"> Aspergilosis: antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, líquido de lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo Enfermedad fúngica invasiva distinta de la criptococosis y la cigomicosis: β-D-glucano detectado en el suero
--

* Factor de necrosis tumoral alfa.

En cuanto a los factores del huésped, la revisión sistemática realizada por Fisher y colaboradores confirmó los factores de riesgo para EFI que se consideran de forma rutinaria en la práctica clínica diaria: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, neutropenia (como único factor demográfico implicado), cuyo umbral de riesgo fue entre 7.5 y 10 años; sin embargo, no está claro si es un factor de riesgo o más bien un resultado de la interacción de los factores previamente mencionados; en contraste con este último punto, en nuestro caso diferimos con lo reportado, ya que el umbral de edad fue mucho más bajo, menor de un año, pero si lo vemos de manera integral pudo ser también un resultado de la interacción de su diagnóstico de base con su tratamiento intensivo.¹⁶

Como complementación, Ruiz en su artículo de revisión clasifica los factores de riesgo en cinco grupos, los cuales son: 1) huésped, 2) tratamiento, 3) trasplante, 4) hongo y 5) medio ambiente; éste último punto menciona: a) proximidad a áreas de construcción o remodelación, b) estancia en habitaciones sin filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), c) estancia en habitaciones sin flujo laminar, d) verano y e) diferencias geográficas; nuestro caso contaba con dos muy importantes: a y b.⁴

Debido a que uno de los agentes más comunes en EFI son las *Candidas spp.*, se decidió iniciar tratamiento con una equinocandina a causa de la actividad que presenta contra levaduras y moho, en comparación con el fluconazol. En relación con lo anterior, existen estudios que comparan a ambos tratamientos, cuyos resultados se inclinan a favor de la equinocandina porque no muestra inferioridad en cuanto

a su actividad, con resultados más favorables y negativización de cultivos en tiempos más cortos;^{17,18} además en una revisión sistemática llevada a cabo por Rosanova y colegas, la cual consistió en evaluar la efectividad y seguridad de la caspofungina en niños, concluyó que es una opción que se puede utilizar en pacientes de 0 a 18 años con EFL.¹⁹

Sin embargo, al obtener resultado de cultivo y antibiograma con aislamiento de *Stephanoascus ciferrii*, aunado a lesiones en el sistema nervioso central (SNC), bazo y riñones, se decidió cambiar a anfotericina B liposomal por la penetración que tiene en el SNC, en comparación con las equinocandinas; la decisión de otorgar terapia combinada con voriconazol fue acorde a las recomendaciones de la IDSA, por afectación a bazo y como cobertura adicional a moho; en vista del contexto en el que se encontraba cursando el hospital para ese momento, el cual era una construcción cercana que condicionó la elevación y concentración de conidias en el aire ambiental, además de que no se contaba con filtros HEPA que, como se mencionó anteriormente, se tienen que considerar para estos casos.

En relación con lo anterior, Guo y su equipo llevaron a cabo un estudio en el cual analizaron la sensibilidad por separado de *S. ciferrii* complex (*Candida allociferrii*, *Candida mucifera*) frente a los principales antifúngicos; de manera general, las tres especies presentaron concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas para equinocandinas, por otro lado, en el caso del fluconazol y la flucitosina, las tres presentaban CMI elevadas;²⁰ sin embargo, al analizarlas de manera individual se encontró que algunas especies de *S. ciferrii* y *C. mucifera* se inclinaron a tener CMI de fluconazol altas, en comparación con *C. allociferrii*; mientras que *C. mucifera* y *C. allociferrii* tenían CMI de flucitosina relativamente bajas; en tanto que *S. ciferrii* poseía CMI flucitosina altas, además *C. mucifera* solía tener un valor de CMI más alto que *S. ciferrii* para la anfotericina B y *C. allociferrii* para las equinocandinas.²⁰

Dicha resistencia a fluconazol concuerda con nuestro caso, ya que nuestro paciente recibió profilaxis con este fármaco, curiosamente la especie se mostró resistente al tratamiento con una equinocandina y con anfotericina B liposomal, lo que demostró y concordó con la discrepancia en sensibilidad que menciona Guo y su equipo acerca de este complejo de hongos tipo levadura.

Finalmente, de acuerdo a la revisión sistemática llevada a cabo por Blyth y colaboradores, la cual consistió en evaluar los diferentes agentes antifúngicos o combinaciones de agentes en niños con IFI, se demostró que ofrecer terapias combinadas de antifúngicos se basa en la alta morbimortalidad que representa la IFI; sin embargo, a la fecha no han sido publicados ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen la terapia combinada en pacientes pediátricos, como la utilizada en este caso.²¹ Por lo anterior, los autores de este artículo consideremos

que ofrecer una terapia combinada que evalúe de manera integral e individualizada al paciente con IFI, al considerar además el riesgo/beneficio, es un punto de partida para la buena práctica. Nuestro caso tuvo respuesta favorable a la intervención.

CONCLUSIÓN

La evaluación adecuada del riesgo individual de IFI, en conjunto con las herramientas diagnósticas para la identificación y tipificación de los hongos, es crítica para elegir el mejor método profiláctico y terapéutico, con el fin de incrementar la supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res.* 2019; 54 (1): 63-73. doi: 10.5045/br.2019.54.1.63.
2. Torres G, Mamani J, Quisbert E, Peñaloza R, Miguez H, Quispe T, et al. Leucemia bifenotípica aguda B/T: presentación de caso clínico. *Cuads Hosp Clín.* 2015; 56 (2): 45-48. [Recuperado en 12 de julio de 2021] Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es&tIng=es
3. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2020; 189 (4): 607-624. Available in: <https://doi.org/10.1111/bjh.16452>
4. Ruiz-Camps I, Jarque I. Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematólogicos. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2014; 31 (4): 249-254. doi: 10.1016/j.riam.2014.06.002.
5. García-Vidal C, Salavert Lletí M. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31 (4): 219-228. doi: 10.1016/j.riam.2014.09.001.
6. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 1711-1717.
7. De Gentile L, Bouchara JP, Cimon B, Chabasse D. *Candida ciferrii*: clinical and microbiological features of an emerging pathogen. *Mycoses.* 1991; 34: 125-128. doi: 10.1111/j.1439-0507.1991.tb00632.x.
8. Greger-Van N. *Candida ciferrii*, a new yeast species. *Mycopathol Mycol Appl.* 1965; 26: 49-52.
9. De Gentile L, Boucgara J, Le Clen'h C, Cimon B, Syomens F, Chabasse D. Prevalence of *Candida ciferrii* in elderly patients with tropic disorders of the legs. *Mycopathologia.* 1995; 131: 99-102.
10. Soki H, Nagase Y, Yamazaki K, Oda T, Kikuchi K. Isolation of the yeast-like fungus *Stephanoascus ciferrii* by culturing the aural discharge of a patient with intractable otitis media. Case report. *Kansenshogaku Zasshi.* 2010; 84: 210-212. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.84.210.
11. Agin H, Ayhan Y, Devrim I, Gulfidan G, Tulumoglu S, Kayserili E. Fluconazole-, amphotericin-B-, caspofungin-, and anidulafungin-resistant *Candida ciferrii*: an unknown cause of systemic mycosis in a child. *Mycopathologia.* 2011; 172(3): 237-239. doi: 10.1007/s11046-011-9418-6.
12. Danielescu C, Cantemir A, Chiselita D. Successful treatment of fungal endophthalmitis using intravitreal caspofungin. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80: 196-198.

13. García-Martos P, Ruiz-Aragón J, García-Agudo L, Saldarreaga AL, Lozano MC, Marín P. Aislamiento de *Candida ciferrii* en un paciente inmunodeficiente. *Rev Iberoam Micol.* 2004; 21: 85-86.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2008; 46 (12): 1813-1821. Available in: <https://doi.org/10.1086/588660>
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases Society of America. *clinical infectious diseases.* 2016; 62 (4): e1-e50. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
16. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2018; 7 (3): 191-198. Available in: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix030>
17. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-2482.
18. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, Reisman AL et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 261.
19. Rosanova MT, Bes D, Serrano AP, Cuellar PL, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114 (4): 305-312. doi: 10.5546/aap.2016.eng.305.
20. Guo P, Wu Z, Liu P, Chen Y, Liao K, Peng Y, He Y. Identification and antifungal susceptibility analysis of *Stephanoascus ciferrii* complex species isolated from patients with chronic suppurative otitis media. *Front Microbiol.* 2021; 12: 680060. doi: 10.3389/fmicb.2021.680060
21. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; doi: 10.1002/14651858.cd006343.pub2.

Consentimiento informado: los padres del paciente firmaron la carta de consentimiento informado para la publicación del caso.

Financiamiento: no se utilizaron fuentes de financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.