

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

Murguía Pérez, José Guillermo¹
Arce Cabrera, Daniela Daniela²

Stephanoascus ciferrii central nervous system invasive fungal infection in a patient with acute leukemia high-risk biphenotypic, b-cell/myeloid: case report

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. La infección fúngica invasiva (IFI) por hongos filamentosos continúa causando una elevada morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas y en quienes han recibido trasplante hematopoyético.

Stephanoascus ciferrii es un hongo levaduriforme ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*, cuyo aislamiento en seres humanos es raro, especialmente en localizaciones distintas a tejidos cutáneos. Tiene la peculiaridad de que es resistente al fluconazol.

Se presenta el caso de un paciente lactante con diagnóstico de leucemia bifenotípica de células B/mieloide de alto riesgo, quien cursó con fiebre intermitente, irritabilidad, detención del hito del desarrollo, nódulos cutáneos en el brazo, neutropenia profunda y prolongada, la cual condicionó tratamiento con antibióticos de amplio espectro. En el abordaje diagnóstico infeccioso, y ante la alteración del neurodesarrollo, se realizó punción lumbar; en el líquido cefalorraquídeo se observó la presencia de hifas y levaduras. Se integró el diagnóstico de infección fúngica invasiva probada y, de acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), se inició tratamiento de la candidiasis, con respuesta favorable.

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

Abstract

Invasive fungal infection (IFI) by filamentous fungi causes high morbidity and mortality in patients with hematological diseases and hematopoietic transplant recipients.

Stephanoascus ciferrii is a heterothallic ascomycete yeast-like fungus, which is a teleomorph of *Candida ciferrii*, its isolation in humans is rare, especially in locations other than skin tissues. It has high resistance to fluconazole.

We present the case of an infant diagnosed with high-risk biphenotypic B-cell/myeloid leukemia who presented with intermittent fever, irritability, developmental arrest, and skin nodules on the arm. The profound and prolonged neutropenia conditioned management with broad spectrum antibiotics. In the infectious diagnostic approach and in the event of neurodevelopmental alteration, lumbar puncture was performed; presence of hyphae and yeasts was reported in the cerebrospinal fluid, integrating the diagnosis of proven invasive fungal infection, candidiasis treatment was started according to the guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), with a favorable response.

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

Introducción

La leucemia bifenotípica de células B/mieloide (LBA) es una enfermedad poco frecuente, representa de 2 a 5% del total de 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

Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008, incorporó los criterios del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGL) 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}

¹ Médico pediatra, Departamento de Pediatría

² Oncóloga pediatra, Departamento de Oncología

Hospital Pediátrico de Sinaloa

Correspondencia: Dr. José Guillermo Murguía Pérez

Calle Constitución s/n, Colonia Jorge Almada. C.P. 80200, Culiacán, Sinaloa, México.

Dirección electrónica: murguia_josé@uacol.mx

Teléfono: (+52) 044 31 2210 0155

En las últimas dos décadas se ha incrementado el número de niños en riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) debido a las nuevas terapias contra el cáncer, las cuales han permitido mejorar la supervivencia ante estas enfermedades malignas de alto riesgo y refractarias, generando 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 levaduriforme ascomiceto heterotálico, que es un teleomorfo de *Candida ciferrii*.⁷ La primera descripción de esta levadura la realizó Kreger van Rij en 1965,⁸ usualmente se aísla del suelo y de fuentes animales. En el ser humano se ha reportado como 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, este último puede ser difícil, ya que es posible que los pacientes presenten síntomas que se atribuyen a la comorbilidad.³

Como 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, y así ayudar a diseñar ensayos clínicos para evaluar 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 (ABLCL) 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. Estos dos grupos de fármacos 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.^{3,4}

Caso clínico

Exponemos el caso de un paciente de 11 meses de edad, sin endogamia ni consanguinidad, sin antecedentes heredo-familiares de importancia.

Fue llevado a consulta por un padecimiento de una semana de evolución, el cual comenzó con evacuaciones disminuidas de consistencia y distensión abdominal, así como irritabilidad y poca tolerancia a la alimentación, posteriormente se agregó fiebre de patrón ondulante.

En la exploración física se detectó palidez generalizada, quejido respiratorio, orofaringe normal, leve hipertrofia gingival, cuello con adenomegalias bilaterales de aproximadamente 1 × 1 cm, duras, no adheridas a planos profundos, tórax con presencia de manchas hipocrómicas redondas bien delimitadas que sugieren pitiriasis alba; en la auscultación con rudeza bilateral, se observó abdomen globoso a expensas de hepatomegalia masiva que rebasa la línea media y llega hasta la fosa iliaca derecha, esplenomegalia 5 cm debajo del borde costal, peristalsis disminuida y testículos fenotípicamente masculinos. Con los exámenes de laboratorio y paraclínicos se integró el diagnóstico de leucemia aguda bifenotípica de células B/mieloides de alto riesgo por inmunofenotipo con expresión aberrante cd7, edad y snc 3, de acuerdo con la clasificación del EGIL (cuadros 1 y 2).

Se comenzó protocolo de quimioterapia interfant-06 a tres cuartos de la dosis habitual de acuerdo con el peso. Se hospitalizó al paciente para el 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. Cursó con fiebre y neutropenia profunda a los cuatro días de su ingreso; se realizaron hemocultivos central y periférico; debido al diagnóstico de base y porque estaba hemodinámicamente inestable, se inició manejo con meropenem 60 mg/kg/día, vancomicina 60 mg/kg/día y caspofungina 25 mg/m²sc/día. Es importante mencionar que en este periodo se empezó la construcción de un nuevo hospital al lado de nuestra unidad de hematología.

A pesar de dicho esquema, el paciente no tuvo respuesta clínica favorable ya que se agregó irritabilidad, detención en hitos del desarrollo y persistencia de fiebre. Ante la sospecha de actividad tumoral, se hizo tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen en donde se observaron lesiones densas bien definidas en el bazo y los riñones (figura 1); se realizaron enfermedad mínima residual (EMR) y punción lumbar, en las que destacó el reporte de 179 células; debido a la sospecha de infiltración se hizo inmunofenotipo el cual, junto con EMR, resultaron negativas; de manera paralela se envió cultivo de líquido cefalorraquídeo que reportó presencia de levaduras e hifas; el informe final evidenció *Stephanoascus ciferrii*. Se realizó resonancia magnética de cráneo en la que se encontraron hiperintensidades en sustancia periventricular (figura 1). Según los criterios de la EORTC y el Mycoses Study Group (MSG) (cuadros 3 y 4, criterios del paciente sombreados en color), se clasificó al paciente como infección fúngica invasiva probada. De acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis en pacientes con neutropenia (apartados III y IV),¹⁵ se decidió continuar con anfotericina B liposomal 5 mg/kg/dosis y se agregó voriconazol 9 mg/kg/dosis. Se solicitó valoración en las áreas de oftalmología y cardiología, las cuales reportaron ausencia de vegetaciones en retina, coroides, vítreo y corazón, respectivamente. A los cinco días de mantener dicha terapia combinada remitió la fiebre junto con la recuperación hematológica, se decidió su egreso hospitalario con voriconazol vía oral.

Cuadro 1.
Estudios de laboratorio para el diagnóstico inicial

Biometría hemática						
Hemoglobina	Hto	Leucocitos	Blastos	Linfocitos	Neutrófilos	Plaquetas
7.3 gr/dL	21.8%	234 100 k/uL	227 077 k/uL	4 682 k/uL	2 341 k/uL	75000 k/uL
Radiografía de tórax						
Sin tumor mediastinal, datos de leucostasis						
IDNA ¹	FISH ² panel linfoide y mieloide			PCR ³ panel linfoide y mieloide		
1	Negativos					
Líquido céfaloorraquídeo						
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%	

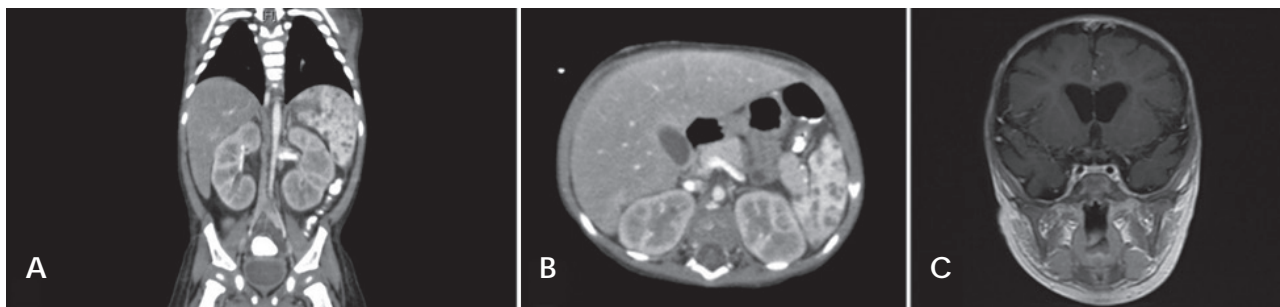
1: Índice de ácido desoxirribonucleico; 2: hibridación in situ por fluorescencia; 3: reacción en cadena de polimerasa.

Cuadro 2.
Sistema del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL)

Puntos	Linaje		
	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79A	CD3	MPO*
	CD22		
	IGM cyt		
1	CD19	CD2	CD13
	CD10	CD5	CD33
0.5	TdT	TdT	CD14, CD15
		CD7	CD11b, CD11c

*MPO: mieloperoxidasa.

Figura 1.



A: Corte coronal de TC de abdomen en donde se observan lesiones densas bien definidas en el bazo y los riñones
 B: Corte axial
 C: Resonancia magnética de cráneo que muestra hiperintensidades en sustancia periventricular

Cuadro 3.
 Criterios para 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 moho 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 broncoalveolar, 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 menor de 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 moho (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 (LCR)	
Moho	No aplica
Levadura	El antígeno criptocócico en el LCR* indica criptococosis diseminada

Cuadro 4.
Criterios para infección fúngica invasiva probable, excepto para micosis endémicas

Huésped	
Historia reciente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm ³) 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) en una dosis mínima de 0.3 mg/kg/día de equivalente de prednisona por un periodo >3 semanas	
Tratamiento con inmunosupresores de células T: ciclosporina, bloqueadores del TNF- α ¹ , 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)	
Criterios clínicos	
Enfermedad fúngica del tracto respiratorio inferior, registrada por alguno de los siguientes hallazgos en TC² de tórax:	
	Lesiones densas y bien circunscritas con o sin signo de halo
	Signo de aire-creciente
	Cavidad
Traqueobronquitis (análisis por broncoscopia)	
	Úlcera traqueobronquial
	Nódulo pseudomembranoso
	Placa o escara
Infección sinonasal. Imágenes que muestran sinusitis más al menos uno de los siguientes tres signos:	
	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 SNC³. Uno de los siguientes dos signos:	
	Lesiones focales en las imágenes
	Mejoramiento de los meninges en la resonancia magnética o la tomografía computarizada
Candidiasis diseminada. Al menos una de las dos entidades siguientes después de un episodio de candidemia en las dos semanas anteriores:	
	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
Criterios micológicos	
Test directo (citológico, visión directa en microscopio o cultivo)	
	Moho en esputo, líquido de lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o muestras de aspirado de senos paranasales, indicado por alguno de los siguientes hallazgos:
	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)	
	Aspergilosis: antígeno de galactomanano detectado en plasma, suero, líquido de lavado broncoalveolar o LCR ⁴
	Enfermedad fúngica invasiva distinta de la criptococosis y la cigomicosis: β -D-glucano detectado en el suero

1: Factor de necrosis tumoral alfa; 2; tomografía computarizada; 3: sistema nervioso central; 4: líquido cefalorraquídeo.

Discusión

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

En cuanto a factores del huésped, la revisión sistemática realizada por Fisher y colaboradores¹⁶ confirmó los factores de riesgo para IFI que se consideran de forma rutinaria en la práctica clínica: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de injerto contra huésped aguda y crónica, neutropenia ($<100 \times 10^3/\text{micL}$), uso de corticosteroides y esquemas de quimioterapia intensivos, asimismo, los autores sugieren que una duración mayor a 10 días de neutropenia es prolongada e influye directamente, además destacaron la edad 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.¹⁶

En complementación, en su artículo de revisión Ruiz-Camps y Jarque⁴ clasifican los factores de riesgo en cinco grupos: 1) huésped, 2) tratamiento, 3) trasplante, 4) hongo y 5) medio ambiente. En este último punto mencionan: a) proximidad con áreas de construcción o remodelación, b) estancia en habitaciones sin filtros HEPA, c) estancia en habitaciones sin flujo laminar, d) verano y e) diferencias geográficas; de éstos, nuestro caso contaba con dos muy importantes: a y b.⁴

Debido a que uno de los agentes más comunes en la IFI es *Candida* spp., se decidió iniciar tratamiento con una equinocandina debido a la actividad que presenta contra levaduras y moho en comparación con fluconazol, en relación con lo anterior, en algunos estudios se han comparado ambos medicamentos, los resultados se inclinan por la equinocandina porque no muestra inferioridad en cuanto a su actividad, con resultados negativos más favorables de cultivos en tiempos más cortos.¹⁷⁻¹⁸ En una revisión sistemática llevada a cabo para evaluar la efectividad y seguridad de la caspofungina en niños, Rosanova y colaboradores¹⁹ concluyeron que es una opción que se puede utilizar en pacientes de cero a 18 años con IFI.

Sin embargo, al obtener resultado de cultivo y antibiograma con aislamiento de *Stephanoascus ciferrii*, junto con lesiones en el sistema nervioso central (SNC), el bazo y

los riñones, se decidió cambiar a anfotericina B liposomal por la penetración que tiene en el SNC en comparación con las equinocandinas; la decisión de dar terapia combinada con voriconazol fue de acuerdo con las recomendaciones de la IDSA por afectación del bazo y como cobertura adicional a moho, en vista del contexto en el cual se encontraba en ese momento el hospital: una construcción cercana que condicionó una elevación y concentración de conidias en el ambiente, además de que no se cuenta con filtros HEPA (*high efficiency particulate air*).

Guo y colaboradores²⁰ analizaron por separado la sensibilidad de *S. ciferrii* complex (*Candida allociferii*, *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 los casos del fluconazol y la flucitosina, las tres presentaban CMI elevadas.²⁰

Sin embargo, cuando las analizaron de manera individual encontraron que algunas especies de *S. ciferrii* y *C. mucifera* tendieron a tener CMI de fluconazol altas en comparación con *C. allociferii*; *C. mucifera* y *C. allociferii* tenían CMI de flucitosina relativamente bajas; mientras que *S. ciferrii* arrojó CMI altas de flucitosina; además *C. mucifera* tendía a tener un valor de CMI más alto que *S. ciferrii* para la anfotericina B y *C. allociferii* para las equinocandinas.²⁰

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

Finalmente, de acuerdo con la revisión sistemática llevada a cabo por Blyth y colaboradores²¹ para evaluar los diferentes agentes antifúngicos o combinaciones de agentes en niños con IFI, no encontraron diferencias entre antifúngicos, y mencionan que se requieren ensayos clínicos controlados aleatorizados en pacientes pediátricos que comparen la utilidad de terapia combinada.²¹ Por lo anterior, consideramos que por el momento parece útil ofrecer una terapia combinada al paciente con IFI, teniendo en cuenta la gravedad de los casos y el riesgo/beneficio. Nuestro caso tuvo respuesta favorable a la intervención.

Una limitación nuestro estudio fue no contar con las herramientas necesarias para determinar la concentración de conidias en el aire de nuestra unidad de hematología.

Referencias

- Lee, H.G., Baek, H.J., Kim, H.S., Park, S.M., Hwang, T.J. y Kook, H., "Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome", *Blood Res*, 2019, 54 (1): 63-73.
- Torres, G., Mamani, J., Quisbert, Ed., Peñaloza, R., Miguez, H., Quispe, T., Miranda, M., Cuevas, H. y Amaru, R., "Leucemia bifenotípica aguda v/t: presentación de caso clínico", *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 2015, 56 (2): 45-48. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es&tlng=es.
- Otto, W.R. y Green, A.M., "Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients", *Br J Haematol*, 2020, 189 (4): 607-624.
- Ruiz-Camps, I. y Jarque, I., "Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos", *Revista Iberoamericana de Micología*, 2014, 31 (4): 249-254.
- García-Vidal, C. y Salavert Lletí, M., "Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos", *Revista*

- Iberoamericana de Micología*, 2014, 31 (4): 219-228.
6. Menzin, J., Meyers, J.L., Friedman, M., Perfect, J.R., Langston, A.A., Danna, R.P. *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, J. P., Cimon, B. y Chabasse, D., "Candida ciferrii: clinical and microbiological features of an emerging pathogen", *Mycoses*, 1991, 34: 125-128.
 8. Kreger-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., Symens, F. y 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. y Kikuchi, K., "Isolation of the yeast-like fungus Stephanoascus ciferrii by culturing the aural discharge of a patient with intrac-table otitis media. Case report", *Kansenshogaku Zasshi*, 2010, 84 (2): 210-212.
 11. Agin, H., Ayhan, Y., Devrim, I., Gulfidan, G., Tulumoglu, S. y Kayserili, E., "Fluconazole, amphotericin B, caspofungin, and anidulafungin-resistant Candida ciferrii: an unknown cause of systemic mycosis in a child", *Mycopathologia*, 2011, 172: 237-239.
 12. Danielescu, C., Cantemir, A. y 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, A. Lozano, M. y Marín, P. "Aislamiento de Candida ciferrii en un paciente inmunodeficiente", *Rev Iberoam Micol*, 2004, 21: 85-86.
 14. De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T. *et al.*, "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; 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", *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (12): 1813-1821.
 15. Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., Clancy, C.J., Marr, K.A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A.C., Schuster, M.G., Vázquez, J.A., Walsh, T.J., Zaoutis, T.E. y Sobel, J.D., "Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-50.
 16. Fisher, B.T., Robinson, P.D., Lehrnbecher, T., Steinbach, W.J., Zaoutis, T.E., Phillips, B. y Sung, L., "Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7 (3): 191-198.
 17. Reboli, A.C., Rotstein, C., Pappas, P.G., Chapman, S.W., Kett, D.H., Kumar, D., Betts, R., Wible, M., Goldstein, B.P., Schranz, J., Krause, D.S. y Walsh, T.J., "Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis", *N Engl J Med*, 2007, 356 (24): 2472-2482.
 18. Reboli, A.C., Shorr, A.F., Rotstein, C., Pappas, P.G., Kett, D.H., Schlamm, H.T., Reisman, A.L., Biswas, P. y Walsh, T.J., "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, M.T., Bes, D., Serrano Aguilar, P., Cuéllar Pompa, L., Sberna, N. y Ledesma, R., "Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis", *Arch Argent Pediatr*, 2016, 114 (4): 305-312.
 20. Guo, P., Wu, Z., Liu, P., Chen, Y., Liao, K., Peng, Y. 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.
 21. Blyth, C.C., Hale, K., Palasanthiran, P., O'Brien, T. y Bennett, M.H., "Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections", *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (2): cd006343.

Consentimiento informado

Los padres del paciente firmaron la carta de consentimiento informado para la publicación de este caso.

Financiación

No se utilizaron fuentes de financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés de ningún tipo en el trabajo realizado.