

Gljivične bolesti u veterinarskoj kliničkoj praksi – izazovi dijagnostike i liječenja



Fungal diseases in veterinary clinical praxis – challenges of diagnosis and treatment

Hadina, S., Z. Štritof, V. Mojčec Perko, I. Benvin, I. Zečević, K. Martinković, M. Perharić, V. Stevanović, G. Miletić, I. Čorić, S. Pintarić, M. Cvetnić, J. Habuš

Sažetak

48

U posljednjem je desetljeću zabilježen znatan porast broja različitih gljivičnih bolesti, ne samo u ljudi nego i u životinja. Sve češća neracionalna upotreba antimikrobne i imunosupresivne terapije u liječenju kućnih ljubimaca pridonosi znatnom porastu infekcija uzrokovanih različitim vrstama gljivica u veterinarskoj medicini. Nadalje, globalizacija te putovanja i transport životinja povećavaju mogućnost pojave infekcija vrstama koje su donedavno smatrane endemijskima te su bile vezane uz određeno zemljopisno područje. Dijagnostika gljivičnih bolesti je kompleksna, a izbor antifungalnih lijekova često je ograničen i velik je financijski izdatak za vlasnika. Osim toga, sve češća pojavnost rezistentnih sojeva dodatna je otežavajuća okolnost za veterinara praktičara/kliničara. Unatoč sve većem porastu svijesti o gljivičnim bolestima u veterinarskoj medicini još uvijek im se pridaje premalo pažnje, što dovodi do nepravodobnog dijagnosticiranja bolesti, često u poodmaklom stadiju. U takvim slučajevima sve veći porast rezistencije na antifungalne lijekove može dovesti do razvoja teške kliničke slike s nepovoljnom prognozom i letalnim ishodom. Cilj ovog rada jest dati kratak prikaz gljivičnih bolesti u svrhu podizanja svijesti o važnosti njihova pravodobnog prepoznavanja te o mogućnostima dijagnostike i liječenja.

Ključne riječi: gljivične bolesti, dijagnostika, antifungalna terapija

Abstract

In the last decade, there has been a significant increase in the number and variety of fungal diseases in both humans and animals. The irrational use of antimicrobials and immunosuppressive therapy in pets have contributed to a rise in infections caused by various types of fungi in veterinary medicine. Globalization, that has resulted in animals traveling more frequently, has increased the likelihood of the spread of infections caused by fungal species previously considered endemic to specific geographic areas. Diagnosing fungal diseases is complex, and there is often a limited choice of antifungal drugs, which can be a significant financial

dr. sc. Suzana HADINA*, dr. med. vet., izvanredna profesorica, dr. sc. Zrinka ŠTRITOF, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Vesna MOJČEC PERKO, dipl. ing. mol. biol., viša stručna suradnica, Iva BENVIN, dr. med. vet., asistentica, Iva ZEČEVIĆ, dr. med. vet., asistentica, Krešimir MARTINKOVIĆ, dr. med. vet., univ. mag. spec., dr. sc. Matko PERHARIĆ, dr. med. vet., docent, dr. sc. Vladimir STEVANOVIĆ, dr. med. vet., izvanredni profesor, Gorana MILETIĆ, dr. med. vet., asistentica, Ivona ČORIĆ, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Selma PINTARIĆ, izvanredna profesorica, dr. sc. Marija CVETNIĆ, dr. med. vet., viša asistentica, dr. sc. Josipa HABUŠ, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom, Veterinarski fakultet, Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska. Dopisna autorica: suzana.hadina@vef.unizg.hr

burden for the owner. Additionally, the growing occurrence of resistant strains poses an extra challenge for practitioners/clinicians. Despite the increasing awareness of fungal diseases in veterinary medicine, they still do not receive enough attention, leading to delayed diagnoses, often at an advanced stage. In such cases, increasing resistance to antifungal drugs can lead to severe forms of the disease with an unfavorable prognosis and a fatal outcome. The aim of this paper is to give a brief overview of fungal diseases and the need to work on the timely recognition of these infections and understand treatment options.

Key words: fungal diseases, diagnostic, antifungal treatment

Uvod

U posljednjem je desetljeću zabilježen sve veći porast broja zaraznih bolesti u životinja uzrokovanih obligatno i oportunistički patogenim vrstama gljivica (Seyedmousavi i sur., 2018a.). Kraljevstvo gljiva obuhvaća više od 120 000 detaljno opisanih vrsta te uključuje saprotrofne, patogene, parazitske, komenzalne i simbiotske organizme koji se u prirodi nalaze u različitim ekosustavima (Simões i sur., 2023.). Zbog napretka u liječenju različitih bolesti te porasta rizičnih skupina pacijenata učestalost invazivnih gljivičnih infekcija ubrzano raste, ne samo u humanoj nego i u veterinarskoj medicini. Primjerice, sve češća upotreba imunosupresivnih lijekova u liječenju imunosno posredovanih bolesti, poput imunosno posredovane hemolitičke anemije, poliartritis ili trombocitopenije, rezultirala je porastom broja pacijenata s različitim oblicima infekcija uzrokovanih oportunističkim plijesnima. U prilog tome govori retrospektivno istraživanje čiji su rezultati pokazali da je od sveukupno 113 pasa na imunosupresivnoj terapiji njih 13 % razvilo kliničku sliku invazivne mikoze oko 43. dana imunosupresivne terapije. To je dokaz sve češće pojave gljivičnih bolesti kao komplikacije upotrebe različitih imunosupresivnih lijekova, osobito ciklosporina (McAtee i sur., 2017.). Posljedično, veterinari su se počeli susretati s netipičnim kliničkim slikama gljivičnih bolesti u kojima dolazi do postavljanja pogrešne dijagnoze ili se one dijagnosticiraju u poodmaklom stadiju bolesti.

Osim dugotrajne terapije različitim antimikrobnim ili imunosupresivnim lijekovima, prirodni uzroci oslabljene imunosti predispozicija su za razvoj infekcija uzrokovanih raznim vrstama oportunističkih vrsta gljivica, primjerice infekcije mokraćnog sustava uzrokovane kandidama u pasa i mačaka sa šećernom bolešću (Reagan i sur., 2019.), aspergiloze i feohifomikoze u pasa s imunoposredovanom hemolitičkom anemijom (Sender i sur., 2024.) ili hialohifomikoze u njemačkih ovčara s urođenom imunodeficijencijom (Elad, 2019.). Dodatan su problem mnoge plijesni koje uzrokuju invazivne mikoze rezistentne na antifungalne lijekove i dovode do razvoja teških oblika bolesti s nepovoljnom prognozom i letalnim ishodom (Seyedmousavi i sur., 2018a.).

Osim toga, trend porasta gljivičnih infekcija posljedica je globalnog zatopljenja zbog kojega se razlika između tjelesne temperature sisavaca i temperature okoline smanjila, što u kombinaciji sa sposobnošću gljivica da se prilagode životu na višim temperaturama znači porast broja patogenih vrsta za sisavce (Gnat i sur., 2021.). Istraživanja pokazuju da su upravo klimatske promjene uzrokovale pojavu emergentnih infekcija uzrokovanih smrtonosnom kvasnicom *Candida auris*, i to ne samo u humanoj nego i u veterinarskoj medicini. Nedavno je istraživanje ustanovilo prevalenciju ove rezistentne kvasnice u 4,5 % pasa s kliničkom slikom otitisa ili dermatitisa (Yadav i sur., 2023.). Usprokos svemu navedenom, ne samo liječnici nego i veterinari pogrešno ili s velikim zakašnjenjem dijagnosticiraju gljivične bolesti koje nažalost često završe letalno, uz vrlo čestu popratnu problematiku razvoja rezistencije uzročnika na već ionako ograničen izbor antifungalnih lijekova namijenjenih za liječenje gljivičnih infekcija (CDC, 2024a.).

Važno je spomenuti i toksine koje određene gljivične vrste proizvode, a mogu uzrokovati mikotoksikoze. Mikotoksikoze su se donedavno smatrale zdravstvenim problemom velikih domaćih životinja, a bile su posljedica hranjenja životinja pljesnivim silažom ili silažom. No sve je više podataka o kontaminaciji komercijalne suhe hrane aflatoksinima koje proizvode plijesni iz roda *Aspergillus* te intoksikacija kućnih ljubimaca koji se njome hrane (Martínez-Martínez i sur., 2021.). Najnovije informacije upućuju i na važnu ulogu gljivica u nastanku alergijskih bolesti, a najčešće spominjane vrste su iz rodova *Alternaria*, *Malassezia* i *Aspergillus* (Martins, 2022.).

Cilj je ovog rada dati kratak osvrt na gljivične bolesti u domaćih životinja i kućnih ljubimaca te najčešće primjenjivane dijagnostičke metode i mogućnosti terapije.

Etiologija gljivičnih bolesti

Konstantna promjena nazivlja medicinski važnih gljivica koje sudjeluju u etiologiji gljivičnih bolesti izazov je i za kliničke laboratorije i za veterinare praktičare koji liječe svoje pacijente od istih (de Hoog i

sur., 2023.). Nomenklatura i klasifikacija gljivica oduvijek su bile prilično kompleksne, veterinarima katkad i teško razumljive. Naime, u laboratorijskim se uvjetima identifikacija gljivičnih vrsta temelji na njihovim morfološkim obilježjima koja će ovisiti o načinu njihova razmnožavanja, s time da se većina razmnožava spolnim i nespornim načinom. Spolno razmnožavanje nastaje spajanjem haploidnih jezgara dviju hifa nakon čega uslijedi mejoza, dolazi do nastanka spora te tako nastaje teleomorfni oblik gljivice. Nespornim razmnožavanjem, odnosno mitozom, nastaju konidije koje su identične roditeljskoj stanici, a gljivična je vrsta na osnovi svojih morfoloških obilježja identificirana kao anamorfni oblik. Tako je svaka gljivica identificirana u seksualnom, odnosno teleomorfnom stadiju ili u aseksualnom odnosno anamorfnom stadiju dobila svoje zasebno ime (Byrne i Rankin, 2022.). No zahvaljujući strategiji razvoja pristupa "jedna gljivica jedno ime" počeo se izbjegavati dvojni naziv za istu vrstu (Taylor, 2011.; de Hoog i sur., 2023.). Unatoč tome, nalaz mikološke pretrage i dalje može sadržavati naziv anamorfnog, odnosno teleomorfnog oblika gljivice (Barrs i Dear, 2021.). Razlog je vrlo jednostavan, u laboratorijskim uvjetima gljivice će se razmnožavati nespornim, a na domaćinu spolnim načinom pa će, ovisno o vrsti uzorka i vrsti primijenjene dijagnostike, ovisiti i njegova identifikacija, odnosno naziv vrste. Primjerice, anamorfni oblik kvasnice *Cryptococcus neoformans* u teleomorfnom se stadiju naziva *Filobasidiella neoformans*. Kliničarima jako dobro poznata vrsta dermatofita *Microsporum canis* naziv je za njegov anamorfni stadij, dok je naziv za teleomorfni stadij *Arthroderma otae* (Byrne i Rankin, 2022.; Moriello i Coyner, 2022.). Isto je primjenjivo na dobro poznati rod *Candida*, što nije problem ako je barem jedan dio naziva isti, poput primjerice kvasnice *Meyerozyma guilliermondii* koja je teleomorfni oblik vrste *Candida guilliermondii* (anamorfni oblik). Za razliku od navedene vrste, teleomorfni oblik *Pichia kudriavzevii* u anamorfnom stadiju ima naziv *Candida krusei* (CDC, 2024b.). Važno je da veterinar praktičar zna tumačiti nalaz i prema njemu, unatoč ograničenoj raspoloživosti antifungalnog lijeka, odabere odgovarajući lijek, jer jedan antifungalni lijek nije lijek izbora za sve gljivične vrste ni za sve organske sustave.

Općenito gljivične bolesti mogu biti uzrokovane različitim vrstama gljivica koje se na osnovi svojih morfoloških obilježja mogu podijeliti na plijesni, u koje pripadaju dermatofiti i nedermatofitne plijesni, kvasnice (kvasnicama sličnim gljivice) i dimorfne ili bifazne gljivice. Nadalje, unutar ovih skupina razlikujemo patogene i oportunistički/fakultativno patogene vrste. Naravno da je daljnja podjela unutar ovih

kategorija prilično kompleksna, no u sklopu ovog pregleda nije moguć detaljniji opis.

Epizootologija

Gljivice koje uzrokuju različite kliničke slike bolesti nalaze se u okolišu, i to najčešće u tlu, vodi, biljkama te kralježnjacima i beskrležnjacima. Načini širenja infekcije ovisit će o tome o kojoj je vrsti riječ, njezinu tkivnom tropizmu, ali i imunosnom statusu životinje. Infekcija se širi izravnim i neizravnim dodirima, fekalno-oralnim putem, zrakom (aerosolom i kapljično), a može se širiti i hranom u slučaju mikotoksikoza te vektorima. Iznimno je važna i mogućnost asimptomatskih infekcija, pa su tako neke životinje vremeniski nedefiniran izvor infekcije (Seyedmousavi i sur., 2015.; Fatima, 2021.).

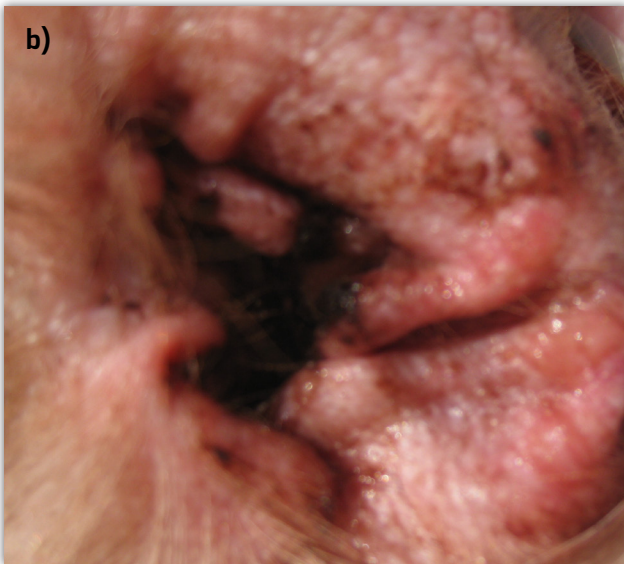
Patogeneza

Oportunističke gljivice imaju svoje stanište neovisno o živom domaćinu i mogu uzrokovati infekcije u urođeno imunosuprimiranih životinja ili onih koje boluju od različitih kroničnih bolesti. Za razliku od njih, za životni ciklus patogenih gljivica nužan je domaćin, a u veterinarskoj medicini to je životinja (Seyedmousavi i sur., 2018a.). Sama patogeneza gljivične bolesti ovisit će o vrsti gljivice i njezinu afinitetu prema određenim tkivima.

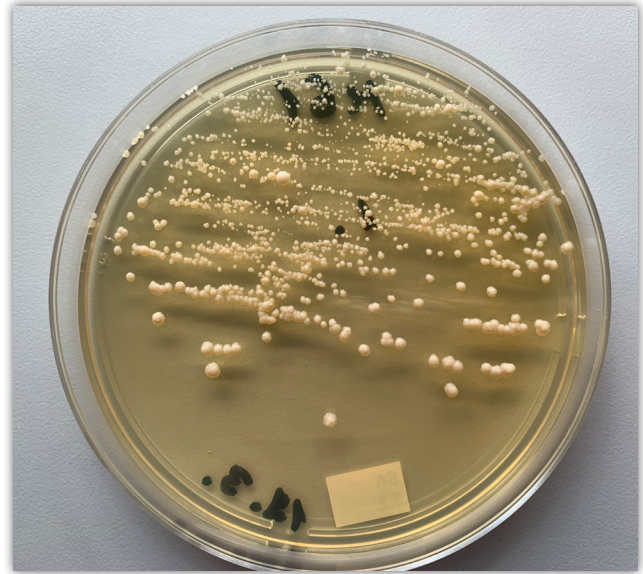
Različite vrste iz rodova *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Sporothrix* i *Malassezia* prodiru kroz oštećenu kožu pri čemu proizvode različite proteolitičke enzime i uzrokuju površinske mikoze koje zahvaćaju kožu i keratinizirana tkiva. Osim toga, gljivice mogu u obliku spora ili konidija ući u dišni sustav i uzrokovati infekcije gornjeg dišnog sustava ili se proširiti na donji dišni sustav te uzrokovati upalu pluća. Neki od uzročnika koji mogu uzrokovati pneumoniju pripadaju u skupinu egzotičnih gljivičnih vrsta, primjerice iz rodova *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Coccidioides*, *Histoplasma*. Nadalje, infekcije dišnog sustava mogu biti uzrokovane poznatim vrstama gljivica iz rodova *Aspergillus* i *Cryptococcus*, ili manje poznatim, a sve češće opisivanima, iz roda *Pneumocystis* (Reddy i sur., 2022; Weissenbacher-Lang i sur., 2023.).

Klinička slika

Inkubacijski period za razvoj kliničke slike bolesti najčešće iznosi od nekoliko dana do nekoliko tjedana, a katkad i znatno dulje zbog sporog rasta i umnažanja gljivičnih vrsta (Sykes, 2020.). Postoje različite podjele gljivičnih bolesti, a najčešće se prema lokalizaciji procesa mogu podijeliti na površinske



Slika 1. Infekcije uzrokovane vrstom *Malassezia pachydermatis* u psa: a) klinička slika dermatitisa; b) upala vanjskog zvukovoda; c) kolonije vrste *M. pachydermatis* na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi.



Slika 2. Kolonije vrste *Malassezia pachydermatis* izdvojene iz urina mačke na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi.

(kožne i potkožne), duboke i sistemske mikoze. No takva podjela nije jednoznačna, zbog toga što će se neke gljivice zaista zadržati na površini kože, poput dermatofita, dok će neke uzrokovati površinsku, ali i sistemsku infekciju, poput vrsta iz rodova *Candida* i *Cryptococcus*.

Površinske mikoze uzrokovane su vrstama gljivica koje zahvaćaju keratinizirane dijelove kože, potkožja ili sluznica, a vrlo rijetko dublja tkiva. Najčešće su uzrokovane oportunističkim patogenim vrstama, često viđenima u imunosuprimiranih životinja. Primjerice, gljivice iz roda *Malassezia* slične kvasnicama mogu se izdvojiti s površine kože i sluznica zdravih životinja. Do danas je poznato sveukupno 18 vrsta, među kojima je vrsta *M. pachydermatis* najčešće izdvojena iz pasa i mačaka s kliničkom slikom dermatitisa ili otitisa (slika 1), ali i iz drugih organskih sustava, primjerice urina mačke s upalom mokraćnog mjehura (slika 2). Lipofilne vrste, poput *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. caprae*, *M. nana*, *M. slooffiae* i *M. equina*, primarno su izdvojene s površine kože drugih životinjskih vrsta, poput ovaca, koza i konja, s kliničkom slikom dermatitisa (Hobi i sur., 2022.).

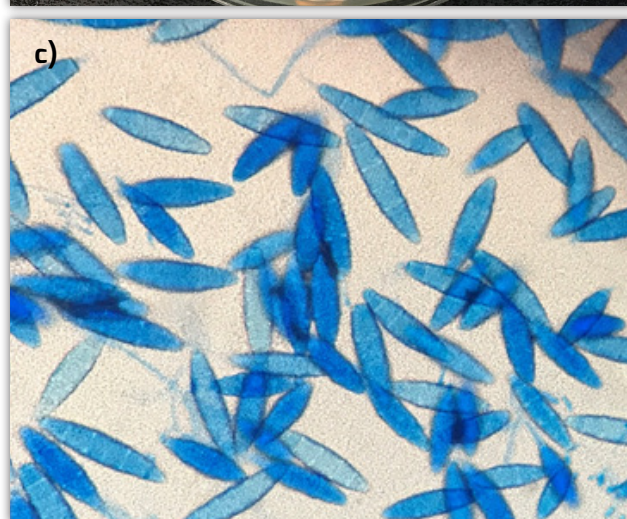
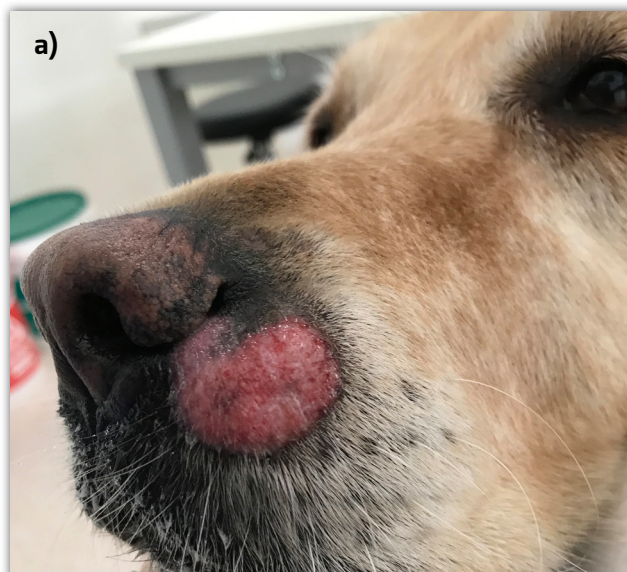
Kvasnice iz roda *Candida* također čine gljivičnu mikrofluoru kože, gornjeg dišnog, probavnog i spolnog sustava, ali su prisutne i u okolišu. Kandidijaza može biti površinska i zahvaćati kožu, sluznicu probavnog i urogenitalnog trakta, dok širenje ove kvasnice u organizmu dovodi do sistemske infekcije unutarnjih organa, odnosno kandidemije (Seyedmousavi i sur., 2018a.). Kožna kandidijaza prilično je česta u pasa, a obično je povezana s atopijskim dermatitisom,



Slika 3. Kolonije kvasnice *Candida* sp. na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi izdvojene iz rane konja.

različitim poremećajima imunskog sustava i dugotrajnom primjenom imunosupresivne terapije. Upala mokraćnog sustava u pasa i mačaka s posljedičnom kandidurijom vrlo često nastaje sekundarno, kao posljedica dugotrajne antibakterijske terapije, šećerne bolesti ili u slučaju kolecistitisa (Reagan i sur., 2019.; Verwey i sur., 2023.). Kandidate iz okoliša, poput *non-Candida albicans* vrsta (NCA), primjerice *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. guilliermondii*, mogu uzrokovati pobačaje u konja i goveda, te *C. albicans*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* i *C. kefyr*, koje vrlo često uzrokuju mastitise i pobačaje u ovaca i koza (Fatima, 2021.; Raheel i sur., 2023.). Mastitis uzrokovan kandidama u mliječnim goveda najčešće je posljedica dugotrajne intramamarnе primjene antibakterijskih pripravaka (Seyedmousavi i sur., 2018a.). U konja ova kvasnica može uzrokovati oštećenja kože, sluznice probavnog i mokraćnog sustava, keratomikoze i sistemske infekcije (Cafarchia i sur., 2013.) (slika 3). Iako se infekcije uzrokovane kandidama pojavljuju znatno rjeđe u odnosu na primjerice infekcije malasezijama, uvijek ih je potrebno diferencijalnodijagnostički razlikovati od bakterijskih infekcija. Naime, one će se često pojaviti sekundarno, nakon bakterijske infekcije, i raditi zdravstvene probleme veterinarskim pacijentima. Zbog toga se u slučaju kada životinja ne reagira na antibakterijsku terapiju svakako preporučuje diferencijalnodijagnostički isključiti infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Candida* (Sykes i Reagan, 2022.).

Dermatofitoze su najčešće kožne mikoze u kućnih ljubimaca i domaćih životinja, a uzrokovane su različitim vrstama dermatofita, najčešće iz rodova



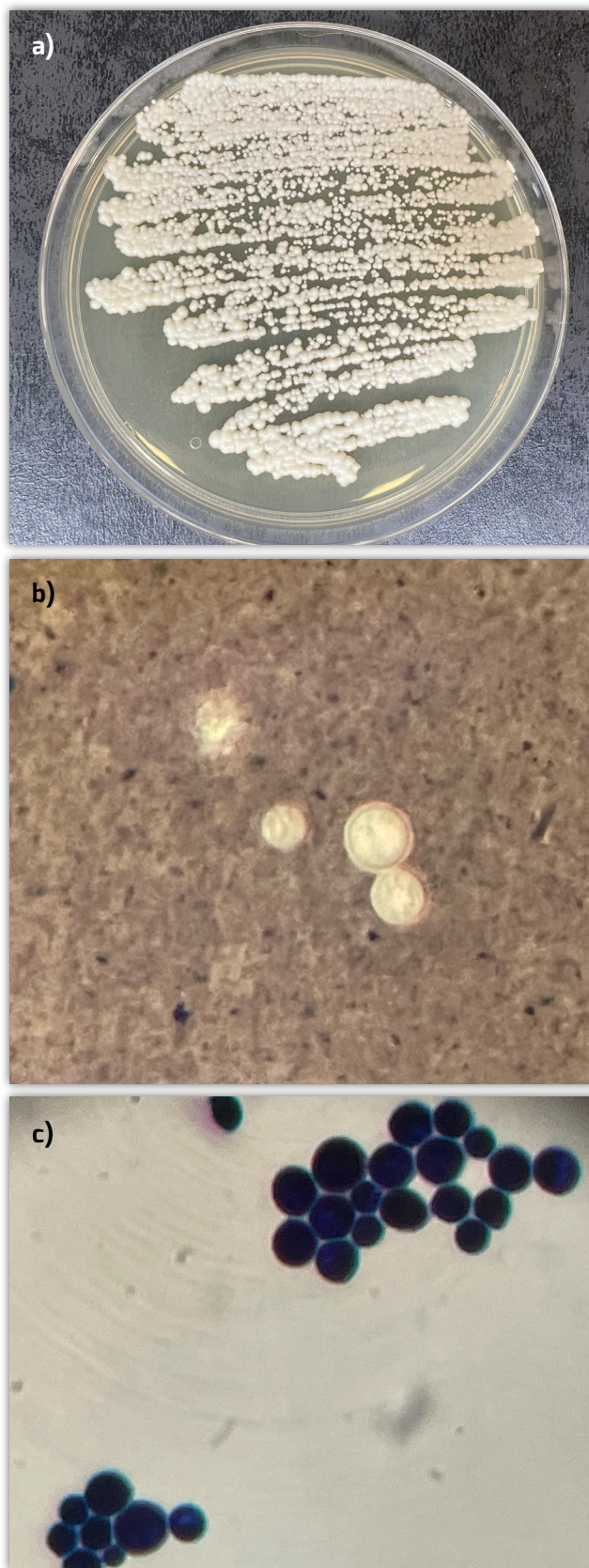
Slika 4. Kerion u psa: a) klinička slika; b) kolonije dermatofita *Nannizzia gypsea* izdvojenog na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi s dodatkom cikloheksimida; c) makrokonidije (plavi laktofenol, povećanje 1000x).

Microsporum, *Nannizzia* i *Trichophyton*. Klinička slika bolesti varira od blagih do teških oblika, ograničenih ili difuzno proširenih eritematoznih bezdlačnih područja, uz pojavu ljuskica. Bezdlačna područja mogu biti prekrivena krastama koje su okružene oštećenom dlakom koja lako ispada. Dermatofiti mogu tvoriti pseudomicetome ili kerion. U oba je slučaja riječ o nodularnom obliku bolesti, s tim da je kod keriona riječ o površinskom čvoru (slika 4), dok pseudomicetomi zahvaćaju dublje slojeve kože ili potkožje (Ewin i Rosenkrantz, 2022.).

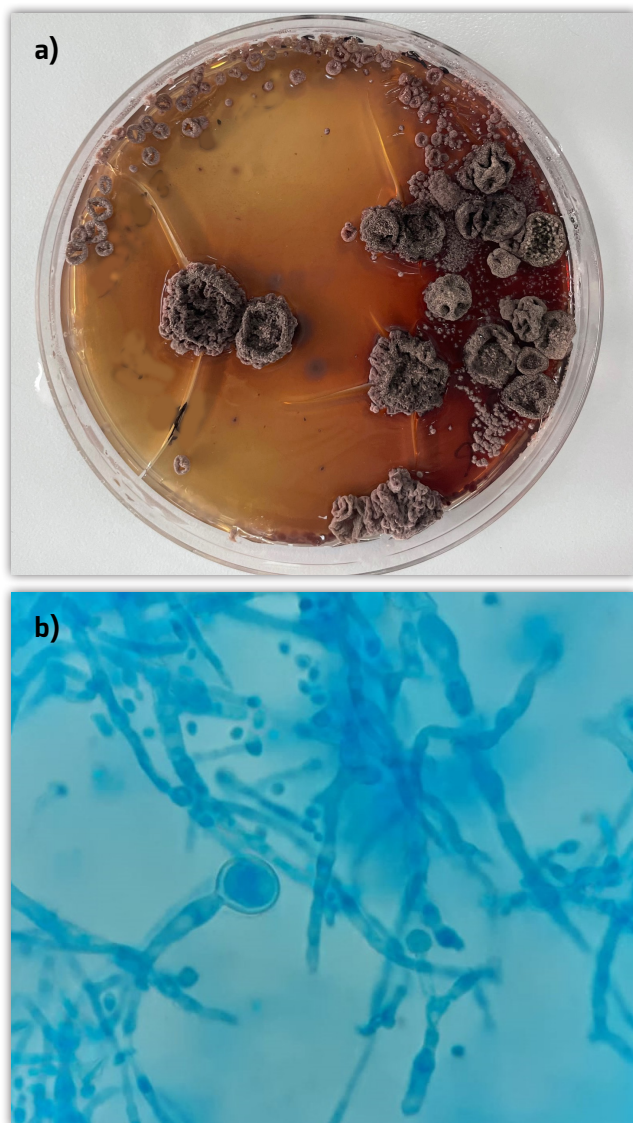
Potkožne su mikoze heterogena skupina gljivičnih bolesti koje većinom zahvaćaju dermis i/ili epidermis dok se neke mogu proširiti na okolna tkiva ili limfnim sustavom po organizmu i uzrokovati duboke mikoze (Cafarchia i sur., 2013.). Eumikotični micetomi u životinja predstavljaju kroničnu piogranulomatoznu upalu kože i potkožnog tkiva uzrokovanu saprofitnim plijesnima. Do infekcije dolazi kontaminacijom prodornih rana ili nakon kirurških zahvata. Klinički se očituju pojavom nodula, nakupljanjem eksudata koji sadržava makroskopski vidljiva bijela ili crna zrnca i stvaranjem fistula. Histološki crna zrnca jesu nakupine pigmentiranih hifa gljivica (najčešće iz rodova *Alternaria*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exophiala* i *Madurella*), a bijela zrnca nakupine nepigmentiranih hifa plijesni (najčešće iz rodova *Pseudallescheria* i *Penicillium*) (Orlandi i sur., 2022.; Hoffmann i sur., 2023.).

Duboke mikoze mogu biti uzrokovane dimorfnim ili bifaznim gljivicama koje u okolišu obitavaju u obliku plijesni, a inhalacijom njihovih konidija u organizmu se transformiraju u kvasnice i dovode do razvoja granulomatozne upale. Najčešće duboke mikoze uzrokovane dimorfnim gljivicama jesu histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, parakokcidiodomikoza i sporotrihoza koje se smatraju endemijskim bolestima vezanima uz određena zemljopisna područja i sistemske infekcije plijesnima (Sykes, 2022a.). Zbog globalnog zatopljenja i transporta životinja te sve češćeg putovanja kućnih ljubimaca epizootična situacija se polako mijenja te je za kliničara izrazito važno biti informiran o navedenim gljivičnim bolestima. Primjerice, sporotrihoza je godinama bila endemijska bolest na području Brazila da bi se u posljednjem desetljeću proširila i na ostale kontinente (Morgado i sur., 2022.).

Kriptokokoza je sistemska mikoza imunokompromitiranih životinja s različitom lokalizacijom procesa. Uzrokovana je vrstama *Cryptococcus neoformans* (slika 5) ili *Cryptococcus gattii* koje imaju izražen neurotropizam, ali mogu zahvatiti i druge organske sustave. Primjerice, u mačaka najčešće dolazi do



Slika 5. a) Kolonije kvasnice *Cryptococcus neoformans* na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi izdvojenog iz potkožnog nodula u mačke; b) tuš-preparat (povećanje 1000x); c) Gramovo bojenje (povećanje 1000x).



Slika 6. a) Kolonije plijesni *Aspergillus sydowii* na Sabouraudovoj hranjivoj podlozi izdvojene iz punktata tumorske tvorbe u psa; b) kultura obojena plavim laktofenolom (povećanje 400x).

infekcije dišnih puteva, nastanka potkožnih granuloma i diseminirane infekcije širenjem uzročnika na oči i živčani sustav. U pasa je učestalije zahvaćen središnji živčani sustav (Seyedmousavi i sur., 2018a.). U konja će kriptokok najčešće uzrokovati respiratorne infekcije, a u preživača mastitise ili čak meningitise (Cafarchia i sur., 2013.; Stilwell i Pissarra 2014.; Bermann i sur., 2023.). Treba spomenuti da su vrlo dobro poznati i opisani klinički oblici crijevne kriptokokoze u konja i pasa (Cafarchia i sur., 2013.; Jones i Cridge, 2023.).

U slučajevima inhalacije konidija saprofitskih plijesni, primjerice vrsta iz roda *Aspergillus*, također može doći do razvoja površnih mikoza (eumiceto-

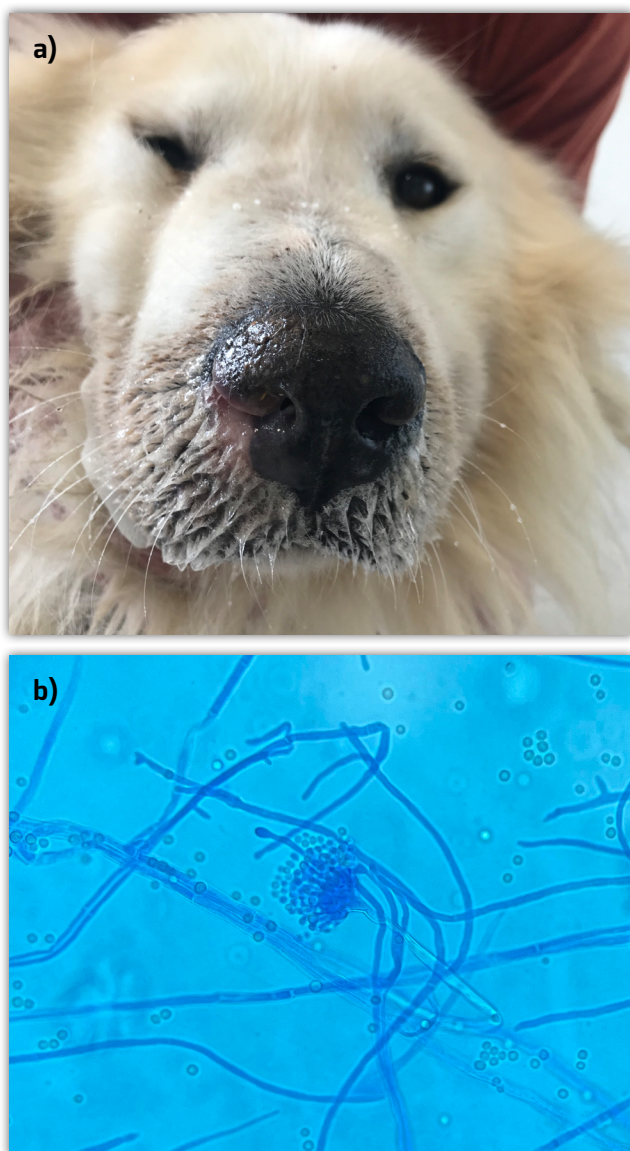
ma), ali i dubokih i sistemskih mikoza (slika 6). Glavni su oblici aspergiloze u pasa i mačaka sinonazalne, bronhopulmonalne i diseminirane infekcije (slika 7), dok je u preživača češća klinička slika pneumonija, gastroenteritisa, mastitisa i pobačaja. Infekcije različitim vrstama iz roda *Aspergillus* u konja mogu rezultirati mikozom zračnog mjehura, pneumonijom i keratomikozom (Seyedmousavi i sur., 2018a.). Sistemske infekcije plijesnima sve su češće prepoznate u veterinarskoj kliničkoj praksi zbog sve raširenije upotrebe imunosupresivnih lijekova. Problem nastaje zbog rezistencije ovih plijesni na uobičajene antifungalne lijekove te mogu nastati infekcije opasne za život.

Sve je više podataka o pneumonijama u pasa i mačaka, ali i drugih sisavaca, uzrokovanim oportunističkim gljivicama iz roda *Pneumocystis*. Nedavna su istraživanja pokazala da je ova gljivica čest etiološki uzročnik pneumonija u genetski imunokompromitiranih pasa, poput patuljastih javčara i španijela kralja Charlesa (Weissenbacher-Lang i sur., 2023.), u pasa s lišmaniozom ili meningitis-arteritisom koji reagira na kortikosteroide te se pojavljuje kod upala pluća u koinfekciji s bakterijom *Bordetella bronchiseptica* (Danesi i sur., 2022.).

Feohifomikoza i diseminirana aspergiloza dijagnosticirane su u psa s imunosnom hemolitičkom anemijom (Sender i sur., 2024.), feohifomikoze u mačaka uzrokovane su vrstom *Exophiala dermatitidis* (Osada i sur., 2023., Irie i sur., 2024.), a kromoblastoze se nalaze u mačaka s limfosarkomom (Zambelli i Griffiths, 2015.).

Nadalje, postoje sistemske infekcije gljivicama i algama koje mogu biti smrtonosne ako se ne prepoznaju i ne liječe dovoljno rano, poput pitioze, lagenidioze, mukormikoze, entomofetomikoze i prototekoze (Sykes, 2022a.). Iako neki od navedenih organizama ne pripadaju gljivicama, poput jednostaničnih algi iz roda *Prototheca*, njihova se identifikacija također provodi u mikološkim laboratorijima te se opisuju u sklopu gljivičnih bolesti. Navedeni rod vrlo često uzrokuje supkliničke mastitise u mliječnih krava (Nardoni i Mancianti, 2023.), no identificiran je i kao uzročnik kožnih nodularnih promjena ili čak sistemskih infekcija u imunokompromitiranih pasa i mačaka (Sykes, 2022b.).

S obzirom na utjecaj crijevnog mikrobioma na opće zdravstveno stanje organizma danas postoji sve više informacija o ulozi gljivične mikroflore probavnog sustava u nastanku upalnih bolesti crijeva i neoplazija. Nedavno je istraživanje uputilo na prisutnost kvasnica ili gljivica sličnih kvasnicama iz roda *Kazachstania*, *Candida* i *Malassezia* u aspiratima



Slika 7. a) Nosna aspergiloza u psa; b) kultura plijesni vrste *Aspergillus* sp. (preparat obojen plavim laktofenolom, povećanje 400x).

tankog crijeva u pasa s enteropatijama, s najzastupljenijom identificiranom vrstom *M. pachydermatis* (Kathrani i sur., 2023.).

Dijagnostika

Precizna dijagnoza i pravodobno liječenje različitih gljivičnih bolesti, osobito u slučaju invazivnih mikoza, ovisit će o točnoj identifikaciji patogenog uzročnika od strane patologa i kliničkog mikrobiologa (Sabino i Wiederhold, 2022.). Tradicionalne metode dijagnostike gljivičnih infekcija obuhvaćaju mikroskopski pregled kliničkih uzoraka (citologiju), identifikaciju uzročnika mikološkom pretragom i patohistološku pretragu. Mikološka pretraga za velik

broj gljivičnih bolesti zlatni je standard dijagnostike ili je izrazito važna u identifikaciji gljivične vrste koja uzrokuje bolest (Hoffmann i sur., 2023.).

U dijagnostičkim laboratorijima identifikacija se još uvijek provodi na osnovi fenotipskih obilježja gljiva te njihovih fizioloških i biokemijskih svojstava (Sabino i Wiederhold, 2022.). Danas postoje modernije metode identifikacije, poput MALDI-TOF MS (engl. *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*) masene spektrometrije koja se rutinski može koristiti u identifikaciji kvasnica iz rodova *Candida* i *Cryptococcus*. No zbog raznolikosti građe gljivičnih stanica poznato je da će preciznost metode MALDI-TOF MS biti promjenjiva, primjerice u slučaju identifikacije vrsta iz roda *Malassezia* zbog njihove debele lipidne stijenke, ili će u identifikaciji plijesni iz roda *Aspergillus* primjena ove tehnologije biti ograničena. Osim toga, preciznost identifikacije MALDI-TOF MS instrumenta ovisit će i o bazi podataka koja se koristi. Molekularne metode identifikacije u veterinarskoj medicini, poput raznih varijanti lančane reakcije polimerazom, sve su češće metode identifikacije. Najčešće se upotrebljavaju tzv. univerzalne panfungal ITS1, ITS3 i ITS4 početnice za umnažanje konzerviranih regija 18S, 5.8S i 28S ribosomske DNK (rDNK) te ITS1 i ITS2 regija rDNK koje nakon sekvenciranja PCR proizvoda omogućuju vrlo preciznu identifikaciju vrste iz različitih uzoraka, poput čistih kultura, svježih i zamrznutih tkiva ili tkiva fiksiranih u formalinu (Fujita i sur., 2001.; Meason-Smith i sur., 2017.). U slučaju dubokih ili invazivnih mikoza citološki ili patohistološki nalazi važna su informacija o potencijalnom uzročniku infekcije i daju smjernice u odabiru daljnjih dijagnostičkih metoda. No za točno određivanje gljivične vrste i potvrdu identifikacije potrebno je izdvojiti njezinu deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) iz parafinskog bloka zahvaćenog tkiva ili iz biomase kulture narasle iz uzorka te primijeniti neku od molekularnih metoda identifikacije (Hoffmann i sur., 2023.). To je uputno kombinirati s rezultatima drugih dijagnostičkih postupaka, poput antigenskih testova i rezultata serologije, ako postoje na tržištu, u svrhu poboljšanja preciznosti u dijagnostici bolesti. Naime, netočna identifikacija može uzrokovati izbor neprikladne antifungalne terapije i nepovoljan ishod bolesti (Sabino i Wiederhold, 2022.). Sama dijagnostika invazivnih gljivičnih infekcija izazov je za veterinaru kliničara jer se u slučaju prisutnosti gnoja, odnosno neutrofila u citološkom nalazu najprije postavlja sumnja na bakterijsku infekciju, a zatim na nespecifičnu upalu ili neoplaziju. U tom slučaju dolazi do odgode pravodobnog liječenja čime inače upitna prognoza i ishod bolesti postaju

dodatno nepovoljniji. Vrlo često kliničar se po prvi put susreće s dijagnozom mikoze dobivanjem nalaza citologije ili patohistologije tumorozne tvorbe ili aspirata limfnog čvora koji upućuje na gljivičnu bolest (Kano i sur., 2019.; Abreu i sur., 2023.). Nakon toga uputno je poslati novi uzorak na mikološku pretragu ili u slučaju njegova nedostatka svakako zatražiti identifikaciju uzročnika iz parafinskog bloka, a u najboljem slučaju oboje, da se izbjegnu lažno pozitivni rezultati (Hoffmann i sur., 2023.).

Uzorak dostavljen u mikološki laboratorij treba biti reprezentativan i pravilno transportiran u svrhu izdavanja upravo one gljivične vrste koja je uzrokovala infekciju. Pojam reprezentativnog uzorka znači poslati dovoljnu količinu, odnosno volumen uzorka, da se mogućnost dobivanja lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata svede na minimum. Nadalje, na mikološku pretragu uvijek se šalje zaseban uzorak. Kliničar treba imati na umu da uvijek postoji vjerojatnost kontaminacije uzorka saprofitskim plijesnima prilikom njegova uzorkovanja i rukovanja ili naciepljivanja. Problem nastaje jer je često potrebno dijagnosticirati ili isključiti infekciju uzrokovanu plijesnim. U takvim slučajevima upotreba jednog uzorka za više različitih dijagnostičkih pretraga povećava mogućnost njegove kontaminacije zbog izlaganja cirkulaciji zraka, a time i saprofitskim plijesnima koje se uobičajeno nalaze u okolišu. U slučajevima kada se ne može izbjeći slanje jednog uzorka za više različitih dijagnostičkih pretraga, preporuka je navesti na uputnici napomenu o primarnoj obradi u mikološkom laboratoriju. Nadalje, iznimno je važno da kliničar prepozna da se izdvojena saprofitska plijesan s "nesterilne" površine poput kože ili nosne šupljine ne smatra dokazom infekcije osim u slučajevima pozitivnog citološkog i/ili patohistološkog nalaza s vidljivom invazijom tkiva morfološki kompatibilnog organizma (Dedeaux i sur., 2018.; Lockhart i Gary, 2019.). Uz slanje adekvatnog uzorka u mikološki laboratorij važno je navesti što više anamnestičkih podataka, poput podataka o životinji, eventualnim putovanjima, kliničkim znakovima bolesti te primanju imunosupresivne, antibakterijske ili antifungalne terapije. Da bi se izbjegli lažno negativni nalazi, izrazito je važno navesti na koju se gljivičnu bolest sumnja. Naime, nisu sve hranjive podloge istog sastava niti će inkubacija za sve gljivice biti jednako duga. Pri osnovanoj sumnji na gljivičnu infekciju preporuka je osim na mikološku pretragu istodobno slanje zasebnih uzoraka na citološku i patohistološku pretragu. Uzorak za mikološku pretragu, poput obriska, obvezno je poslati u transportnom mediju, dok se tkiva šalju u sterilnoj bočici koja sadržava sterilnu fiziološku otopinu. U dijagnostici invazivnih mikoza

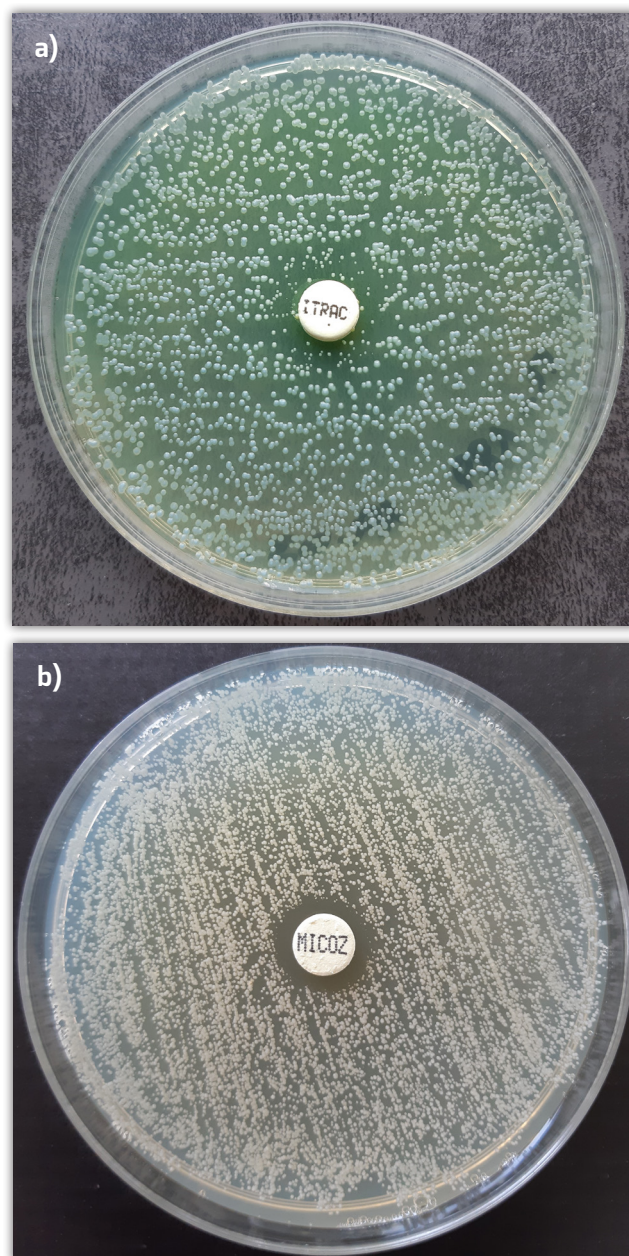
preporučuje se uzeti jedan veći komad tkiva koji se prilikom slanja podijeli na tri dijela, jer se na taj način osigurava uniformnost uzorka. Za patohistološku pretragu uzorak se pohrani u formalin, za mikološku pretragu u sterilnu fiziološku otopinu, a treći se zamrzava i pohrani na -20°C . U slučaju negativnog nalaza mikološke pretrage iz zamrznutog uzorka izdvaja se DNK te se primjenjuje molekularna metoda identifikacije uz upotrebu univerzalnih panfungal početnica. U svakom slučaju, najpouzdanija identifikacija uzročnika pri primjeni molekularnih metoda jest ona koja se koristi DNK izdvojenom iz biomase kulture narasle iz uzorka. Ako se uzorak transportira do laboratorija unutar dva sata, može se ostaviti na sobnoj temperaturi, odnosno ako se ostavlja preko noći, onda se pohrani u hladnjak na $+4^{\circ}\text{C}$ s napomenom da držanje u hladnjaku može inhibirati rast određenih vrsta gljivica, primjerice dermatofita (Barrs i sur., 2024.). Pri sumnji na diseminiranu gljivičnu infekciju indicirano je uzimanje hemokulture (Schultz i sur., 2008.).

Sistemske mikoze često nastaju kao posljedica respiratornih infekcija, pa su u tim slučajevima adekvatni uzorci primjerice iskašljica, ispirak dušnika, bronhoalveolarna lavaža i aspirati limfnih čvorova. Prilikom uzorkovanja iznimno je važno mogućnost njihove kontaminacije svesti na minimum. Nadalje, urin dobiven cistocentezom važan je dijagnostički materijal u slučaju sistemskih mikoza primjerice pri sumnji na kriptokoku ili kod recidivirajućih upala mokraćnih mjehura u životinja na dugotrajnoj antibakterijskoj terapiji. Važno je imati na umu da gljivice znatno sporije rastu u odnosu na bakterije te da će vrijeme inkubacije biti znatno dulje, a ovisno o mjestu uzorkovanja i uzročniku na kojega se sumnja, nalaz se može čekati od nekoliko dana, pa i dulje od mjesec dana (Byrne i Rankin, 2022.).

Danas se preporučuje slanje materijala na mikološku pretragu čak i u slučajevima gdje je citologija dovoljna za dijagnostiku gljivične infekcije, primjerice u slučaju upale zvukovoda psa ili mačke. Naime, vrlo se često kliničar neće odlučiti za potonje jer će se terapija provoditi lokalno kapima za uši u kojima je koncentracija antifungalne tvari i do tisuću puta veća od potrebne za uspješnu eliminaciju uzročnika te će djelovati i u slučaju njegove smanjene osjetljivosti (Peano i sur., 2012.). No zbog sve većeg broja izvješća o neuspješnom liječenju infekcija sojevima vrste *Malassezia pachydermatis* i njihove rezistencije na antifungalne lijekove preporučuje se mikološka pretraga zbog mogućnosti ispitivanja osjetljivosti ove vrste prema antifungalnim lijekovima (Angileri i sur., 2019.; Bond i sur., 2020.). Nadalje, u slučaju

upale vanjskog zvukovoda u pasa uzrokovanih vrstama iz roda *Candida* velika je vjerojatnost da će *Candida albicans* biti osjetljiva na najčešće primjenjivane antifungalne lijekove, primjerice azole, dok su NCA vrste izdvojene iz različitih životinjskih vrsta s različitim kliničkim slikama bolesti vrlo često rezistentne. Također je važno napomenuti da se NCA vrste često izdvajaju iz kliničkog materijala drugih životinjskih vrsta, primjerice bronhoalveolarne lavaže konja, mačke, rana pasa i konja (Kostanić i sur., 2023.). Treba imati na umu i razvoj rezistencije u dermatofita na istu skupinu antifungalnih lijekova, što također upućuje na potrebu njihova izdvajanja, identifikacije te ispitivanja njihove osjetljivosti (Begum i Das 2022.; Oladzad i sur., 2024.). Poznato je da su neke vrste plijesni iz roda *Aspergillus* urođeno rezistentne na azole, poput vrste *Aspergillus terreus*, dok su druge sekundarno rezistentne, što je posljedica neadekvatnog terapijskog pristupa, ali i njihove nekontrolirane primjene u fungicidima koji se upotrebljavaju u poljoprivredi (Lim i sur., 2022.; van Dijk i sur., 2024.; van Rhijn i sur., 2024.).

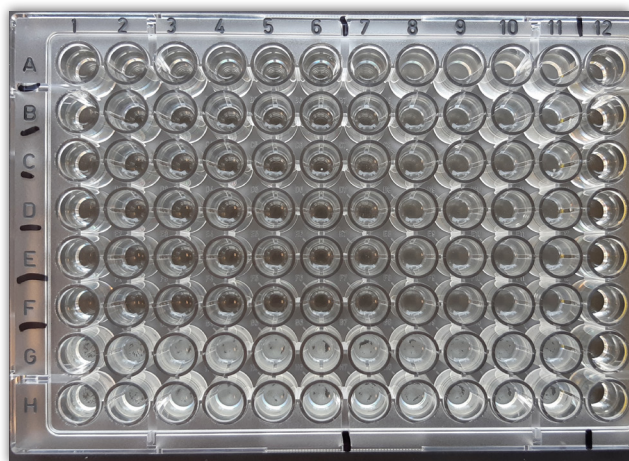
Ispitivanje osjetljivosti antimikrobnih pripravaka započelo je davno, s pojavom antibiotika, i u smislu razvoja metodologije i njezina vrednovanja te određivanja standarda zona očitavanja osjetljivosti. Nasuprot tome, ispitivanje osjetljivosti gljivica na antifungalne lijekove uvedeno je znatno kasnije, i to prvotno u znanstvena istraživanja, a potom u kliničke laboratorije. Glavni su razlozi bili nedostupnost antifungalnih lijekova uz dodatne tehničke poteškoće standardizacije postupaka zbog morfološke različitosti gljivica, osobito plijesni (Elad i Segal 2018.). Danas se u veterinarskoj medicini osjetljivost gljivica ispituje standardiziranim ili modificiranim postupcima disk-difuzijskog testa i mikrodilucije u bujonu propisanima od strane Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) u SAD-u, odnosno od strane Europskog odbora za istraživanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing*, EUCAST) u Europi, ovisno o kojoj je vrsti gljivice riječ. Veći dijagnostički laboratoriji imaju u svojoj ponudi ispitivanje osjetljivosti na antifungalne lijekove na zahtjev, dok se manji laboratoriji potiču na razvoj navedenih metoda, što ovisi o potražnji kliničara i vlasnika pacijenata. Unatoč nedostacima standardiziranih postupaka za različite vrste gljivica te standarda očitavanja zona inhibicije disk-difuzijskog testa, odnosno minimalnih inhibicijskih koncentracija antifungalnog lijeka mikrodilucijom u bujonu, primjenjuju se smjernice iz humane medicine, što svakako može pomoći kliničaru u izboru antifungalnog lijeka. Naime, ako testirana gljivica nije osjetljiva



Slika 8. Disk-difuzijski test za ispitivanje osjetljivosti: a) non-*Candida albicans* vrste na itrakonazol; b) *M. pachydermatis* na mikonazol.

na određeni antifungalni lijek, onda nema dvojbe da on neće biti lijek izbora u liječenju. Primjerice, izbjegava se primjena itrakonazola u liječenju infekcije uzrokovane kvasnicom vrste NCA (slika 8.a) ili kapi za uši s djelatnom tvari mikonazolom u slučaju kronične upale zvukovoda u psa uzrokovane vrstom *M. pachydermatis* (slika 8.b), gdje je vidljivo da su ispitani sojevi rezistentni na itrakonazol, odnosno smanjeno osjetljivi na mikonazol.

Nadalje, u dijagnostičkim se laboratorijima teži redovitoj primjeni mikrodilucije u bujonu, koja je vrlo



Slika 9. Ispitivanje osjetljivosti kvasnica iz roda *Candida* mikrodilucijom u bujonu prema EUCAST dokumentu E. DEF.7.3.2.

slabo ili nikako zastupljena u rutinskoj dijagnostici zbog zahtjevnosti izvedbe i financijske isplativosti pretrage (slika 9).

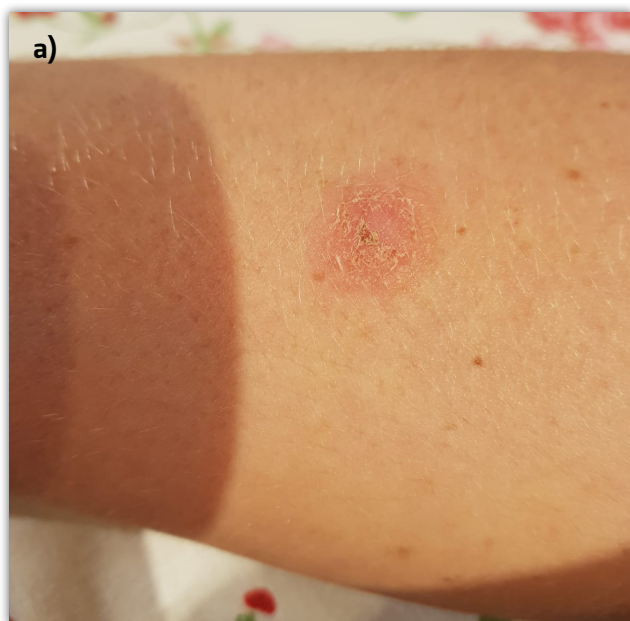
Liječenje

Desetljećima primaran problem u liječenju gljivičnih bolesti jest nedostatak antifungalnih lijekova koji je ograničen na poliene, azole, ehinokandine i analoge nukleozida (Seyedmousavi i sur., 2018b.). Prilikom odabira antifungalne terapije veterinar se susreće s različitim izazovima: primjena antifungalnih lijekova u životinja prilično je ograničena zbog nepoznavanja njihove farmakodinamike, antifungalni su lijekovi skupi, često hepatotoksični te za liječenje velikog broja gljivičnih infekcija nema univerzalnih preporuka, a liječenje je dugotrajno. Osim toga, samo je nekoliko vrsta licencirano za upotrebu u životinja, dok se vrlo često koriste drugi, odobreni u liječenju ljudi, što je također velik financijski izdatak za vlasnika. Ovaj je problem financijske prirode izrazito važan jer često rezultira ranim prekidom terapije koju je često potrebno provoditi mjesecima, a katkad i godinama (Álvarez-Pérez i sur., 2021.). U liječenju različitih gljivičnih bolesti životinja uglavnom se primjenjuju antifungalni lijekovi iz skupine azola, što sve češće rezultira infekcijama uzrokovanim rezistentnim sojevima te jednom kliničaru znatno ograničava i otežava liječenje. Primjerice, danas je dobro poznato da su sojevi nekih vrsta plijesni *Aspergillus* spp., kvasnica *Candida* spp. te sojevi *M. pachydermatis* otporni na različite azole (Simões i sur., 2023.). Osim toga, unatoč djelotvornosti antifungalnog lijeka pojavljuje se problem recidivirajućih infekcija koje su također često posljedica rezistencije ili tolerancije gljivica na određeni antifungalni lijek (Gautam i sur., 2021.).

Najčešće upotrebljavan antifungalni lijek i u svijetu i u nas jest itrakonazol. Važno je napomenuti da prilikom odabira itrakonazola u liječenju životinja treba imati na umu da ovaj antifungalni lijek nije prvi izbor terapije za sve gljivične bolesti te je potrebno voditi računa o njegovoj farmakodinamici i raspodjeli u organizmu ovisno u kojemu tkivu želimo postići njegovu optimalnu koncentraciju. U liječenju gljivičnih bolesti postoje i drugi antifungalni lijekovi iz skupine azola, poput flukonazola koji je često prvi izbor u slučaju gljivične infekcije očiju ili središnjeg živčanog sustava te je ekonomski isplativiji od itrakonazola. Prilikom upotrebe antifungalnog lijeka treba imati na umu i ima li on fungistatsko ili fungicidno djelovanje. Primjerice, flukonazol je fungistatik kojega će u nekom trenutku liječenja biti potrebno kombinirati s nekim drugim antifungalnim lijekom s fungicidnim djelovanjem, a u svrhu što uspješnijeg ishoda liječenja. U takvim se slučajevima flukonazol prilično često kombinira s amfotericinom B kojega kliničari izbjegavaju zbog njegove nefrotoksičnosti. No danas postoje protokoli s uputama o njegovu doziranju te načinu i duljini primjene, s namjerom da se mogućnost oštećenja bubrežnih funkcija svede na minimum, a da se postigne izlječenje u slučajevima kada je to moguće, odnosno da se bolest stavi pod kontrolu i produlji kvaliteta života pacijenta (Malik i Krockenberger, 2017.). Iz skupine azola često se upotrebljava vorikonazol, i to u liječenju sinoorbitalne aspergiloze, samostalno ili u kombinaciji s nekim drugim antifungalnim lijekom (Bray i sur., 2020.; Kay i sur., 2021.). Nadalje, u veterinarskoj se medicini sve češće primjenjuje terbinafin koji je dobar izbor u liječenju dermatofitoza, ali isto tako i u kombinaciji s nekim od azola za liječenje invazivnih mikoza. Ehinokandini pripadaju najnovijoj generaciji antifungika koji se apliciraju isključivo parenteralno i visokog su cjenovnog ranga. Zbog toga se vrlo rijetko upotrebljavaju, i to u slučajevima infekcija uzrokovanih rezistentnim vrstama poput *Aspergillus terreus* i *Aspergillus felis* (Malik i Krockenberger, 2017.).

Javno zdravstvo

Najaktualnije zoonoze koje se spominju u humanoj medicini uzrokovane su dermatofitima te se prenose sa životinja na ljude, najčešće s kućnih ljubimaca koji žive u bliskom kontaktu s vlasnicima (slika 10). Među najpoznatije uzročnike zoonoza pripadaju dermatofiti *Microsporum canis*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton benhamiae* i *Trichophyton erinacei*, čiji su rezervoar mačka, govedo, zamorčić i jež (Seyedmousavi i sur., 2015.; de Hoog i sur., 2018.). Od bifaznih gljivica ljude mogu inficirati



Slika 10. a) Kožna lezija na ruci uzrokovana dermatofitom;
b) asimptomatski nositelj

vrste *Sporothrix brasiliensis* i *Sporothrix schenckii* koje prenose mačke, dok su šišmiši vektori gljivice *Histoplasma capsulatum* koja uzrokuje bolesti u endemijskim područjima. U posljednje se vrijeme sve više istražuje zoonotski potencijal zoofilne vrste *M. pachydermatis* zbog sve većeg broja opisanih infekcija u imunokompromitiranih ljudi (Guillot i Bond, 2020.; Hobi i sur., 2022.).

Zaključak

Podaci o prevalenciji različitih mikoza i rezistenciji gljivica na antifungalne lijekove vrlo su oskudni u ve-

terinarskoj medicini, a posljedica su zanemarenih, ali i nekih teško prepoznatljivih gljivičnih bolesti u životinja. Izrazito je važna edukacija veterinaru kliničara, ali i kliničkih mikrobiologa u svrhu kvalitetnije obrade pacijenata, pravodobne dijagnostike gljivičnih bolesti i odabira odgovarajućeg antifungalnog lijeka.

Literatura

- ABREU, R., A. MARTINHO, R. NOIVA, H. PISSARRA, J. COTA, E. CUNHA, L. TAVARES, M. OLIVEIRA (2023): Osteomyelitis caused by *Aspergillus terreus* complex in a dog: a case report. BMC Vet. Res. 19, 76.
- ÁLVAREZ-PÉREZ, S., M. E. GARCÍA, B. ANEGA, J. L. BLANCO (2021): Antifungal resistance in animal medicine: current state and future challenges. U: Gupta A., Pratap Singh N.: Fungal diseases in animals: from infections to prevention. Springer International Publishing. Cham (163-179).
- ANGILERI, M., M. PASQUETTI, M. DE LUCIA, A. PEANO (2019): Azole resistance of *Malassezia pachydermatis* causing treatment failure in a dog. Med. Mycol. Case Rep. 23, 58-61.
- BARRS, V. R., P. M. BĘCZKOWSKI, J. J. TALBOT, S. HOBI, S. N. TEOH, D. HERNANDEZ MUGUIRO, L. F. SHUBITZ, J. SANDY (2024): Invasive fungal infections and oomycoses in cats: 1. Diagnostic approach. J. Feline Med. Surg. 26, 1098612X231219696.
- BARRS, V. R., J. D. DEAR (2021): Aspergillosis and Penicilliosis. U: Sykes J. E.: Greene's infectious diseases of the dog and cat (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (1069-1093).
- BEGUM, J., P. DAS (2022): Antifungal resistance in dermatophytosis: a global health concern: antifungal resistance in dermatophytes. Lett. Anim. Biol. 2, 41-45.
- BERMANN, C. D. S., C. Q. BRAGA, L. B. IANISKI, S. A. BOTTON, D. I. B. PEREIRA (2023): Cryptococcosis in domestic and wild animals: a review. Med. Mycol. 61, myad016.
- BOND, R., D. O. MORRIS, J. GUILLOT, E. J. BENSIGNOR, D. ROBSON, K. V. MASON, R. KANO, P. B. HILL (2020): Biology, diagnosis and treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs and cats: Clinical consensus guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. Vet. Dermatol. 31, 28-74.
- BRAY, R. N., C. L. RAGHU, A. S. LEUIN, C. A. BARRY-HEFFERNAN, J. C. PRITCHARD (2020): Oral administration of voriconazole with surgical fungal plaque debridement for the treatment of sinonasal aspergillosis with cribriform plate lysis in three dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 256, 111-116.

- BYRNE, B. A., S. C. RANKIN (2022): Laboratory diagnosis of fungal infections. U: Sykes J. E.: Greene's infectious diseases of the dog and cat (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (31-41).
- CAFARCHIA, C., L. A. FIGUEREDO, D. OTRANTO (2013): Fungal diseases of horses. Vet. Microbiol. 167, 215-234.
- CDC (2024a): Fungal disease awareness week. Raspoloživo: <https://www.cdc.gov/fungal/awareness-week.html>
- CDC (2024b): Anamorph and teleomorph names for Candida species. Raspoloživo: <https://www.cdc.gov/candidiasis/hcp/anamorph-and-teleomorph-names/index.html>
- DANESI, P., M. PETINI, C. FALCARO, M. BERTOLA, E. MAZZOTTA, T. FURLANELLO, M. KROCKENBERGER, R. MALIK (2022): *Pneumocystis* colonization in dogs is as in humans. Int. J. Environ. Res. Public Health 19, 3192.
- DE HOOG, G. S., S. A. AHMED, P. DANESI, J. GUILLOT, Y. GRÄSER (2018): Distribution of pathogens and outbreak fungi in the fungal kingdom. U: Seyedmousavi S., de Hoog G. S., Guillot J., Verweij P. E.: Emerging and epizootic fungal infections in animals. Springer International Publishing. Cham (3-16).
- DE HOOG, S., T. J. WALSH, S. A. AHMED, A. ALASTRUEY-IZQUIERDO, B. D. ALEXANDER, M. C. ARENDRUP, E. BABADY, F. Y. BAI, J. M. BALADALLASAT, A. BORMAN, A. CHOWDHARY, A. CLARK, R. C. COLGROVE, O. A. CORNELLY, T. C. DINGLE, P. J. DUFRESNE, J. FULLER, J. P. GANGNEUX, C. GIBAS, H. GLASGOW, Y. GRÄSER, J. GUILLOT, A. H. GROLL, G. HAASE, K. HANSON, A. HARRINGTON, D. L. HAWKSWORTH, R. T. HAYDEN, M. HOENIGL, V. HUBKA, K. JOHNSON, J. V. KUS, R. LI, J. F. MEIS, M. LACKNER, F. LANTERNIER, S. M. LEAL Jr., F. LEE, S. LOCKHART, P. LUETHY, I. MARTIN, K. J. KWON-CHUNG, W. MEYER, M. H. NGUYEN, L. OSTROSKY-ZEICHNER, E. PALAVECINO, P. PANCHOLI, P. G. PAPPAS, G. W. PROCOP, S. A. REDHEAD, D. D. RHOADS, S. RIEDEL, B. STEVENS, K. O. SULLIVAN, P. VERGIDIS, E. ROILIDES, A. SEYEDMOUSAVI, L. TAO, V. A. VICENTE, R. G. VITALE, Q. M. WANG, N. L. WENGENACK, L. WESTBLADE, N. WIEDERHOLD, L. WHITE, C. M. WOJEWODA, S. X. ZHANG (2023): A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. J. Clin. Microbiol. 61, e0087323.
- DEDEAUX, A., A. GROOTERS, N. WAKAMATSU-UTSUKI, J. TABOADA (2018): Opportunistic fungal infections in small animals. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 54, 327-337.
- ELAD, D. (2019): Disseminated canine mold infections. Vet. J. 243, 82-90.
- ELAD, D., E. SEGAL (2018): Diagnostic aspects of veterinary and human aspergillosis. Front. Microbiol. 9, 1303.
- EWIN, T. S., W. S. ROSENKRANTZ (2022): Pathology in practice. JAVMA. 259, 1-3.
- FATIMA, D. (2021): Ovine fungal diseases. U: Gupta A., Pratap Singh N: Fungal diseases in animals: from infections to prevention. Springer International Publishing. Cham (63-71).
- FUJITA, S. I., Y. SENDA, S. NAKAGUCHI, T. HASHIMOTO (2001): Multiplex PCR using internal transcribed spacer 1 and 2 regions for rapid detection and identification of yeast strains. J. Clin. Microbiol. 39, 3617-22.
- GAUTAM, S. S., NAVNEET, N. BABU, S. KUMAR (2021): Current perspective of dermatophytosis in animals. U: Gupta A., Pratap Singh N: Fungal diseases in animals: from infections to prevention. Springer International Publishing. Cham (93-104).
- GNAT, S., D. ŁAGOWSKI, A. NOWAKIEWICZ, M. DYLAŁG (2021): A global view on fungal infections in humans and animals: infections caused by dimorphic fungi and dermatophytoses. J. Appl. Microbiol. 131, 2688-2704.
- GUILLOT, J., R. BOND (2020): *Malassezia* yeasts in veterinary dermatology: an updated overview. Front. Cell. Infect. Microbiol. 10, 79.
- HOBI, S., C. CAFARCHIA, V. ROMANO, V. R. BARRS (2022): *Malassezia*: zoonotic implications, parallels and differences in colonization and disease in humans and animals. J. Fungi. 8, 708.
- HOFFMANN, A., M. G. RAMOS, R. T. WALKER, L. W. STRANAHAN (2023): Hyphae, pseudohyphae, yeasts, spherules, spores, and more: A review on the morphology and pathology of fungal and oomycete infections in the skin of domestic animals. Vet. Pathol. 60, 812-828.
- IRIE, M., C. KITA, T. YAMAGAMI, T. MIYOSHI, N. FUJIKI, Y. KURIYAGAWA, Y. HANAFUSA, J. K. CHAMBERS, K. UCHIDA (2024): A case of *Exophiala dermatitidis*-induced phaeohyphomycosis in a cat with multiple intra-abdominal masses. J. Vet. Med. Sci. 86, 550-554.

- JONES, C., H. CRIDGE (2023): Localized intestinal cryptococcosis and co-parasitism in a juvenile dog. *Vet. Rec. Case Rep.* 11, e530.
- KANO, R., M. SAKAI, M. HIYAMA, K. TANI (2019): Isolation of *Aspergillus caninus* (Synonym: *Phialo-simplex caninus*) from a canine iliac lymph node. *Mycopathologia*. 184, 335-339.
- KATHRANI, A., B. THEELEN, R. BOND (2023): Isolation of *Malassezia* yeasts from dogs with gastrointestinal disease undergoing duodenal endoscopy. *J. Small Anim. Pract.* 64, 661-668.
- KAY, A., L. BOLAND, S. E. KIDD, J. A. BEATTY, J. J. TALBOT, V. R. BARRS (2021): Complete clinical response to combined antifungal therapy in two cats with invasive fungal rhinosinusitis caused by cryptic *Aspergillus* species in section *Fumigati*. *Med. Mycol. Case Rep.* 34, 13-17.
- KOSTANIĆ, V., V. MOJČEC PERKO, A. ČIČMAK, Z. ŠTRITOF, J. HABUŠ, M. PERHARIĆ, I. BENVIN, I. ZEČEVIĆ, S. HADINA (2023): An insight into the antifungal susceptibility of *Candida* species from animals to four antifungal agents. 11th Trends in Medical Mycology (Atena, Grčka, 20-23. listopada 2023). Abstract book, accepted posters, Atena, Grčka (132).
- LIM, Y. Y., C. MANSFIELD, M. STEVENSON, M. THOMPSON, D. DAVIES, J. WHITNEY, F. JAMES, A. TEBB, D. FRY, S. BUOB, L. HAMBROOK, G. BOO, J. R. S. DANDRIEUX (2022): A retrospective multi-center study of treatment, outcome, and prognostic factors in 34 dogs with disseminated aspergillosis in Australia. *J. Vet. Intern. Med.* 36, 580-590.
- LOCKHART, S. R., J. M. GARY (2019): Is this zebra really a zebra? The challenge of diagnosing rare fungal infections in veterinary pathology. *Vet. Pathol.* 56, 510-511.
- MALIK, R., M. KROCKENBERGER (2017): Antifungal therapy in companion animals - a practical approach. *CVE Control Therapy*. 134, 37-48.
- MARTINS, L. M. L. (2022): Allergy to fungi in veterinary medicine: *Alternaria*, Dermatophytes and *Malassezia* Pay the Bill! *J. Fungi* (Basel). 8, 235
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L., A. G. VALDIVIA-FLORES, A. L. GUERRERO-BARRERA, T. QUEZADA-TRISTÁN, E. J. RANGEL-MUÑOZ, R. ORTIZ-MARTÍNEZ (2021): Toxic effect of aflatoxins in dogs fed contaminated commercial dry feed: a review. *Toxins* (Basel) 13, 65.
- MCATEE, B. B., K. J. CUMMINGS, A. K. COOK, J. A. LIDBURY, J. C. HESELTINE, M. D. WILLARD (2017): Opportunistic invasive cutaneous fungal infections associated with administration of cyclosporine to dogs with immune-mediated disease. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 1724-1729.
- MEASON-SMITH, C., E. E. EDWARDS, C. E. OLDER, M. BRANCO, L. K. BRYAN, S. D. LAWHON, J. S. SUCHODOLSKI, G. GOMEZ, J. MANSELL, A. R. HOFFMANN (2017): Panfungal polymerase chain reaction for identification of fungal pathogens in formalin-fixed animal tissues. *Vet. Pathol.* 54, 640-648.
- MORGADO, D. S., R. CASTRO, M. RIBEIRO-ALVES, D. CORRÊA-MOREIRA, J. CASTRO-ALVES, S. A. PEREIRA, R. C. MENEZES, M. M. E. OLIVEIRA (2022): Global distribution of animal sporotrichosis: A systematic review of *Sporothrix* sp. identified using molecular tools. *Curr. Res. Microb. Sci.* 3, 100140.
- MORIELLO, K. A., K. COYNER (2022): Dermatophytosis. U: Sykes J. E.: *Greene's infectious diseases of the dog and cat* (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (961-977).
- NARDONI, S., F. MANCIANTI (2023): *Prototheca* spp. in bovine infections. *Encyclopedia*. 3, 1121-1132.
- OLADZAD, V., A. NASROLLAHI OMRAN, I. HAGHANI, M. NABILI, S. SEYEDMOUSAVI, M. T. HEDAYATI (2024): Multi-drug resistance *Trichophyton indotineae* in a stray dog. *Res. Vet. Sci.* 166, 105105.
- ORLANDI, M., G. GIGLIA, P. DANESI, P. LARICCHIUTA, F. ABRAMO (2022): Eumycetoma caused by *Madurella pseudomycetomatis* in a captive tiger (*Panthera tigris*). *J. Fungi* (Basel) 8, 1289.
- OSADA, H., M. NAGASHIMA-FUKUI, T. OKAZAWA, M. OMURA, K. MAKIMURA, K. OHMORI (2023): Case report: first isolation of *Exophiala dermatitidis* from subcutaneous phaeohyphomycosis in a cat. *Front. Vet. Sci.* 10, 1259115.
- PEANO, A., M. BECCATI, E. CHIAVASSA, M. PASQUETTI (2012): Evaluation of the antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* to clotrimazole, miconazole and thiabendazole using a modified CLSI M27-A3 microdilution method. *Vet. Derm.* 23, 131-135.
- RAHEEL, I. A. E. R., W. H. HASSAN, A. H. ABED, S. S. R. SALEM (2023): Recovery rate of fungal pathogens isolated from cases of bovine and ovine mycotic mastitis. *J. Vet. Med. Res.* 30, 61-66.
- REAGAN, K. L., J. D. DEAR, P. H. KASS, J. E. SYKES (2019): Risk factors for *Candida* urinary tract infections in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 33, 648-653.
- REDDY, G. K. K., A. R. PADMAVATHI, Y. V. NANCHARAI (2022): Fungal infections: Pathogen-

- esis, antifungals and alternate treatment approaches. *Curr. Res. Microb. Sci.* 3, 100137.
- SABINO, R., N. WIEDERHOLD (2022): Diagnosis from tissue: histology and identification. *J. Fungi* 8, 505.
 - SCHULTZ, R. M., E. G. JOHNSON, E. R. WISNER, N. A. BROWN, B. A. BYRNE, J. E. SYKES (2008): Clinicopathologic and diagnostic imaging characteristics of systemic aspergillosis in 30 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 851-859.
 - SENDER, D., B. HULSEY, C. CAÑETE GIBAS, N. WIEDERHOLD, J. K. LEE, A. FINLEY, C. CRUZ, M. E. WHITE (2024): Disseminated *Aspergillus citrinoterreus* and concurrent localized dermal phaeohyphomycosis in an immunosuppressed dog. *Clin. Case Rep.* 12, e7573.
 - SEYEDMOUSAVI, S., J. GUILLOT, A. TOLOOE, P. E. VERWEIJ, G. S. DE HOOG (2015): Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. *Clin. Microbiol. Infect.* 21, 416-425.
 - SEYEDMOUSAVI, S., S. D. M. BOSCO, S. DE HOOG, F. EBEL, D. ELAD, R. R. GOMES, I. D. JACOBSEN, H. E. JENSEN, A. MARTEL, B. MIGNON (2018a): Fungal infections in animals: a patchwork of different situations. *Med. Mycol.* 56, S165-S187.
 - SEYEDMOUSAVI, S., N. P. WIEDERHOLD, F. EBEL, M. T. HEDAYATI, H. RAFATI, P. E. VERWEIJ (2018b): Antifungal use in veterinary practice and emergence of resistance. U: Seyedmousavi S., de Hoog G. S., Guillot J., Verweij P. E.: *Emerging and Epizootic Fungal Infections in Animals*. Springer International Publishing. Cham (359-402).
 - SIMÕES, D., E. DE ANDRADE, R. SABINO (2023): Fungi in a One Health perspective. *Encyclopedia* 3, 900-918.
 - STILWELL, G., H. PISSARRA (2014) Cryptococcal meningitis in a goat - a case report. *BMC Vet. Res.* 10, 84.
 - SYKES, J. E. (2020): Fungal infections. U: Bruyette D. S., Bexfield N., Chretien J. D., Kidd L., Kube S., Langston C., Owen T. J., Oyama M. A., Peterson N., Reiter L. V., Rozanski E. A., Ruaux C., Torres S. M. F.: *Clinical small animal internal medicine*, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey (985-1001).
 - SYKES, J. E. (2022a): Fungal diseases. U: Sykes J. E.: *Greene's infectious diseases of the dog and Cat* (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (960-961).
 - SYKES, J. E. (2022b): Protothecosis and Chlorellosis U: Sykes J. E.: *Greene's infectious diseases of the dog and cat* (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (1126-1134).
 - SYKES, J. E., K. L. REAGAN (2022): Candidiasis and Rhodotorulosis. U: Sykes J. E.: *Greene's infectious diseases of the dog and cat* (5th Ed.), W. B. Saunders. Philadelphia (1061-1068).
 - TAYLOR, J. W. (2011): One fungus = one name: DNA and fungal nomenclature twenty years after PCR. *I. M. A. Fungus* 2, 113-120.
 - VAN DIJK, M. A. M., J. B. BUIL, M. TEHUPEIORY-KOOREMAN, M. J. BROEKHUIZEN, E. M. BROENS, J. A. WAGENAAR, P. E. VERWEIJ (2024): Azole resistance in veterinary clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in the Netherlands. *Mycopathologia* 189, 50.
 - VAN RHIJN, N., I. S. R. STORER, M. BIRCH, J. D. OLIVER, M. J. BOTTERY, M. J. BROMLEY (2024): *Aspergillus fumigatus* strains that evolve resistance to the agrochemical fungicide ipflufenquin *in vitro* are also resistant to olorofim. *Nat. Microbiol.* 9, 29-34.
 - VERWEY, E., S. M. WELTAN, Z. WHITEHEAD (2023): *Candida albicans* cholecystitis in a dog with diabetes mellitus. *Vet. Rec. Case Rep.* 11, e630.
 - WEISSENBACHER-LANG, C., B. BLASI, P. BAUER, D. BINANTI, K. BITTERMANN, L. ERGIN, C. HÖGLER, T. HÖGLER, M. KLIER, J. MATT, N. NEDOROST, S. SILVESTRI, D. STIXENBERGER, L. MA, O. H. CISSÉ, J. A. KOVACS, A. DESVARIS-LARRIVE, A. POSAUTZ, H. WEISSENBÖCK (2023): Detection of Pneumocystis and morphological description of fungal distribution and severity of infection in thirty-six mammal species. *J. Fungi (Basel)* 9, 220.
 - YADAV, A., Y. WANG, K. JAIN, V. A. R. PANWAR, H. KAUR, V. KASANA, J. XU, A. CHOWDHARY (2023): *Candida auris* in dog ears. *J. Fungi (Basel)* 9, 720.
 - ZAMBELLI, A. B., C. A. GRIFFITHS (2015): South African report of first case of chromoblastomycosis caused by *Cladosporium* (syn. *Cladophialophora*) *carriionii* infection in a cat with feline immunodeficiency virus and lymphosarcoma. *J. Fel. Med. Surg.* 17, 375-380.