

Zakażenia grzybicze u koni. Część II. Grzybnice podskórne

Sebastian Gnat, Dominik Łagowski

z Zakładu Mikrobiologii Instytutu Przedklnicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Fungal infections in horses. Part II. Subcutaneous mycoses

Gnat S., Łagowski D., Sub-Department of Microbiology, Institute of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Subcutaneous mycoses comprise a broad range of infections and are a heterogeneous group of diseases associated with involvement of the dermis and/or epidermis. In Europe, the prevalence of these infections in horses is not high, but the current market trends related to the purchase and transport of animals beyond their primary environment, indicate the need to identify the fungal etiological agents, and therapeutic management of these infections. This article reviews the clinical manifestations, diagnosis, and therapies of equine subcutaneous mycoses. The organisms responsible, dematiaceous or hyaline molds and dimorphic fungi, establish themselves in the skin and produce localized lesions in the surrounding tissues and lymph nodes with minimal systemic manifestations. The common diseases histoplasmosis, mycetoma, phaeoophomycosis, pythiosis, sporotrichosis, entomophthoromycosis, and mucormycosis. These are generally chronic and progressive diseases, and their diagnosis and treatment may be challenging. The main route of infection is through skin injury or through contamination of existing wound. Subcutaneous mycoses are characterized by the presence of nodules, increasing in size, which may suppurate and drain a serous, serosanguineous, or purulent discharge. The diagnosis commonly relies on microscopic examination of clinical specimens and fungal culture. In turn, treatment is complicated and usually depends upon individual cases; however, it is usually based on a combination of both surgical, i.e., excision of the lesion, and long-term anti-fungal treatment.

Keywords: subcutaneous mycoses, horse, diagnosis, treatment.

Grzybnice podskórne to niejednorodna grupa chorób zakaźnych występujących w obrębie tkanek podskórnych z zajęciem skóry właściwej i/lub naskórka. Większość tych grzybnic występujących u koni jest zlokalizowana, np. zakażenie na tle *Alternaria alternata*, jednak niektóre z nich mogą rozprzestrzeniać się na otaczające pierwotne miejsce infekcji, np. zakażenia spowodowane przez *Basidiobolus haptosporus* i *Conidiobolus coronatus* lub przejść w chorobę uogólnioną, rozsiewając się przez układ limfatyczny, np. zakażenia *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* i *Sporothrix schenckii* (1). Niezależnie od typu i rozległości infekcji grzybnice podskórne są na ogół chorobami przewlekłymi i postępującymi, a ich diagnostyka i leczenie może stanowić wyzwanie. W niniejszym artykule zostały scharakteryzowane czynniki etiologiczne grzybniczych zakażeń podskórnych u koni, objawy kliniczne tych chorób oraz metody diagnostyki i terapii.

Histoplazmozy

Histoplazmoza (inaczej choroba Darlinga) to grzybnica wywołwana przez dymorficzny gatunek grzyba *Histoplasma capsulatum*. Do zakażenia dochodzi najczęściej poprzez inhalację aerozolu zawierającego zarodniki lub inne elementy morfotyczne patogenu (2). *Histoplasma capsulatum* występuje na całym świecie, szczególnie w odpadkach po ptactwie domowym, w jaskiniach, wszelkich miejscach zamieszkałych przez nietoperze, gniazdach ptaków, szczególnie

szpaków (3). Histoplazmoza u koni może być spowodowana zakażeniem dwiema różnymi odmianami *Histoplasma capsulatum*, a mianowicie *H. capsulatum* var. *capsulatum* i *H. capsulatum* var. *farciminosum* (tab. 1). Zakażenia powodowane przez te odmiany grzyba charakteryzują się innymi objawami klinicznymi i rozmieszczeniem geograficznym (4; tab. 2).

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* jest grzybem dymorficznym występującym na całym świecie, szczególnie rozpowszechniony jest w dolinach rzek Missisipi i Ohio w Ameryce Północnej (5). Naturalnie występuje głównie w glebie, zwłaszcza zanieczyszczonej odchodami ptaków i nietoperzy (5). Grzyb ten może powodować zakażenia u wielu różnych żywicieli, takich jak ludzie, psy, koty, bydło i konie (1). Chociaż badania przesiewowe testami skórnymi określającymi nadwrażliwość na histoplazminę wykazały, że 50–73% populacji koni na obszarach endemicznych jest siedliskiem zakażenia, w literaturze naukowej dostępnych jest tylko kilka opisów przypadków (6, 7, 8, 9, 10, 11). Histoplazmoza u koni przebiega najczęściej w postaci zlokalizowanej jako infekcje płuc, szpiku kostnego, łożyska, oczu, okrężnicy, jelita ślepego i krezkowych węzłów chłonnych (11), rzadko przybiera postaci zakażenia rozsianego obejmującego płuca, opłucną, śledzionę, nerki, wątrobę, jelito cienkie i okrężnicę.

Typ infekcji i stopień nasilenia objawów zależą w dużej mierze od stanu immunologicznego żywiciela (8).

Najczęstszą drogą zakażenia *H. capsulatum* var. *capsulatum* jest wdychanie mikrokonidiów (strzępkowa faza wzrostu), których rozmiary umożliwiają łatwe dotarcie do dolnych dróg oddechowych (5). Niemniej jednak, występowanie u koni wyłącznie objawów żołądkowo-jelitowych bez jednoczesnego zajęcia układu oddechowego może sugerować, że możliwa jest również oralna droga zakażenia (7). Analogicznie, brak uogólnionych objawów klinicznych histoplazmozy u kłaczy, chociaż w obecności zakażonych źrebiąt lub poronionych płodów, wskazuje, że mogą wystąpić zakażenia wstępujące poprzez układ rozrodczy (8). *Histoplasma capsulatum* w organizmie żywiciela przechodzi w drożdżakową fazę wzrostu, grzyb następnie jest fagocytowany przez makrofagi, które mogą stanowić potencjalne źródło transmisji infekcji na inne narządy niż pierwotne wrota zakażenia (5).

Objawy kliniczne zarówno rozsianej, jak i zlokalizowanej histoplazmozy u koni obejmują anoreksję, utratę masy ciała i wycieńczenie (1). Udokumentowano również uogólnioną limfadenopatię oraz wysięk opłucnowy i otrzewnowy w przebiegu postaci rozsianych (9). Obserwuje się wówczas nieprawidłowości hematologiczne w postaci wzrostu

Tabela 1. Czynniki etiologiczne grzybic podskórnych u koni

Choroba	Główne czynniki etiologiczne	Cytologia	Wygląd mikroskopowy
Histoplazmoza	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Obecność nielicznych wielojądrowych komórek olbrzymich i neutrofilii, limfocytów oraz komórek plazmatycznych	Owalne komórki o średnicy 5 mm z 2-milimetrowym centralnym ciałem bazofilnym otoczonym przezroczystą ścianą komórkową o grubości 1–2 mm, która zabarwia się na różowo w technice PAS. Gram-dodatnie, jajowate komórki (2,5–3,5 mm na 3–4 mm) w makrofagach lub zewnątrzkomórkowo
	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>farciminosum</i>	Obecność drożdżopodobnych komórek w obrazie; polimorficzne komórki zapalne składające się z domieszki neutrofilii, limfocytów, komórek plazmatycznych, histiocytów, makrofagów, komórek olbrzymich i ziaren	Czarne ziarna
Mycetoma	<i>Madurella mycetomatis</i> , <i>Curvularia verruculosa</i> , <i>Phialophora oxyspora</i> , <i>Scedosporium/Pseudallescheria</i> complex	Obecność polimorficznych komórek zapalnych oraz ziaren ściśle otoczonych przez neutrofile lub eozynofile	Białe ziarna
Fialohyfomykoza	<i>Alternaria</i> spp., <i>Drechslera spicifera</i> , <i>Curvularia</i> spp.	Ziarniniak składający się z centralnego rdzenia szczątków komórkowych i neutrofilii otoczonych limfocytami, makrofagami i niewielką liczbą wielojądrowych komórek olbrzymich	Strzępki o kształcie nieregularnym z przegrodami o brązowym zabarwieniu
Pytioza	<i>Pythium insidiosum</i>	Naciek zapalny z dużą liczbą granulocytów eozynofilowych	Nieregularne, słabo rozgałęzione strzępki szkliste o szerokości 2,6–6,4 mm i grubej ścianie komórkowej
Sporotrichoza	<i>Sporothrix schenckii</i> complex	Ziarniniak związany z przerostem nabłonka i naciekiem histiocytarnych komórek plazmatycznych	Grzyby w kształcie cygara (1–3 mm) w makrofagach
Zygomycyza	<i>Rhizopus stolonifer</i> , <i>Absidia corimbifera</i> , <i>Mucor</i> spp., <i>Conidiobolus coronatus</i> , <i>Conidiobolus lamprages</i>	Ziarniniaki eozynofilowe z wielojądrzastymi komórkami olbrzymimi, zwłóknieniem i ciałami Splendore-Hoeppliego lub duże wieloogniskowe nekrotyczne obszary eozynofilowe z makrofagami i wielojądrowymi komórkami olbrzymimi. Neutrofile i eozynofile w strefie zewnętrznej	Liczne, szerokie (10–20 mm) i cienkościenne strzępki bez regularnych przegród i rozgałęzień

Tabela 2. Grzybicze zakażenia podskórne u koni

Choroba	Objawy kliniczne	Diagnostyka	Terapia
Histoplazmoza: <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	Owrzodzenia	Histopatologia uszkodzonych tkanek lub aspiratu węzła chłonnoego. Badanie hodowlane materiału pobranego z uszkodzonych tkanek bądź wydzieliny z nosa lub kału. Serologia i skórnny test nadwrażliwości na histoplazminę	Amfoterycyna B: 0,3; 0,45 i 0,6 mg/kg m.c. odpowiednio w dniach 1, 2 i 3, a następnie 4 dni bez leczenia. Kolejne dawki 0,6 mg/kg m.c. podawane co drugi dzień przez 4 tygodnie
Histoplazmoza: <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>farciminosum</i>	Ziarniniakowa rana z tendencją do owrzodzenia	Cytologia, histopatologia i badanie hodowlane wysięków i uszkodzonych tkanek	10% roztwór jodku sodu (100 ml, dożylnie, co tydzień przez cztery tygodnie)
Mycetoma	Guz podskórny, przetoki i obecność wydzieliny zawierającej czarne lub białe ziarna	Cytologia aspiracyjna cienkoigłowa tkanki podskórnej. Badanie hodowlane i histopatologia uszkodzonych tkanek	2% mikonazol w kremie i ogólnoustrojowo jodek sodu i potasu (zakażenie <i>Scedosporium/Pseudallescheria</i> kompleks). Chirurgiczne wycięcie i miejscowo tiabendazol (zakażenie <i>Madurella mycetomatis</i>)
Fialohyfomykoza	Czarne i łysiejące zmiany skórne o średnicy od 1 do 10 cm pokryte lub nie pokryte małymi krostami. Guzki, wrzodziejące z przetokami	Histopatologia, posiewy grzybów i diagnostyka PCR	Chirurgia plus leczenie flukonazolem przez 10 dni (dawka nasycająca 14 mg/kg m.c. podana raz, a następnie 5 mg/kg) i jodkiem potasu (30 mg/kg przez 30 dni)
Pytioza	Pojedyncze lub wielokrotne nie gojące się, szybko rozrastające się guzowate masy z przetokami i wydzieliną surowiczo-krwistą. Obecność żółtawych, ziarnistych ciał przypominających koralowce o średnicy od 0,5 do 1,5 mm	Badanie hodowlane, histopatologia i diagnostyka PCR	Chirurgia i miejscowe podawanie leków przeciwgrzybiczych (mikonazol, ketokonazol, itraconazol). Dożylnie podawanie amfoterycyny B
Sporotrichoza	Małe, jędrne, czerwone, niebolesne guzki skórne lub podskórne o średnicy 1–5 cm	Cytologia, badanie hodowlane i histopatologia materiału z guzków	Ogólnoustrojowa terapia jodem: 40 mg/kg m.c. przez 3–5 dni, a następnie 10 g aż do ustąpienia zmian. Grzyzofulwina: 20–25 mg/kg m.c., 2 tygodnie, a następnie w dawce 10 mg/kg przez 46 dni
Zygomycyzy	Krwisto-śluzowo-ropna wydzielina z nosa i duszność (<i>Conidiobolus</i> spp.). Postępujące wrzodziejące zmiany skórne lub podskórne (<i>Basidiobolus haptosporus</i>). Zmiany ziarniniakowe: owrzodzone, rozległe i świądowe (<i>Mucor</i> spp.)	Cytologia i badanie hodowlane wysięku i/lub uszkodzonej tkanki. Histopatologia uszkodzonych tkanek. Serologia	Zabieg chirurgiczny plus jodek potasu (10–20 mg/kg m.c.) lub jodek organiczny (1–2 mg/kg m.c.). Amfoterycyna B (40 mg/kg m.c. codziennie przez 3 tygodnie)

hematokrytu ($0,53 \text{ l/l}$), liczby neutrofilii ($0,14 \times 10^9/\text{l}$) i znacznej limfopenii ($0,14 \times 10^9/\text{l}$; 8, 9). W badaniu histopatologicznym zakażonych tkanek barwionych hematoksyliną i eozyną, jak i techniką PAS (periodic acid–Schiff) można zaobserwować przewlekły ziarniniakowy proces zapalny, podczas gdy w histopatologicznym badaniu pośmiertnym zwykle obserwuje się liczne żółte, krusze ogniska martwicy serowaciejącej otoczonej grubą włóknistą torebką (7, 8, 9, 12). Grzyby *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* są zwykle wykrywane w komórkach wielojądrowych Langhansa, pojedynczych wolnych makrofachach pęcherzykowych i komórkach śródbłonna (1). Pomimo bardzo charakterystycznego obrazu histopatologicznego, do identyfikacji grzyba niezbędne jest wykonanie badania hodowlanego i uzyskanie czystej kultury. Odpowiednie dla *H. capsulatum* podłoża hodowlane obejmują agar Sabourauda, agar z wyciągiem mózgowo-sercowym (BHI), często suplementowany 5% dodatkiem krwi baraniej, penicyliną (20 j/ml) i streptomycyną (40 j /ml; 13). Do diagnostyki zakażeń *H. capsulatum* var. *capsulatum* opracowano również testy serologiczne, np. test immunodyfuzji w żelu agarozowym (8). W literaturze

brakuje opisów leczenia histoplazmozy u koni, w jednym dostępnym raporcie dotyczącym infekcji 2-letniej klaczki z histoplazmozą płucną za skuteczny lek uznano amfoterycynę B (12).

Histoplasma capsulatum var. *farciminosum* to dimorficzny grzyb wywołujący epizootyczne zapalenie naczyń chłonnych (epizootic lymphangitis) u koni, osłów i mułów (1, 14). Grzyb ten występuje endemicznie w niektórych krajach zachodniej, północnej i północno-wschodniej Afryki oraz w Azji, w tym w Indiach, Pakistanie i Japonii, głównie na obszarach charakteryzujących się wilgotnym i gorącym klimatem (4, 15, 16). Na epizootyczne zapalenie naczyń chłonnych narażone są szczególnie konie poniżej szóstego roku życia (17). Zakażenia następują poprzez zarodniki grzyba, które mogą być przenoszone przez bezpośredni kontakt między zwierzętami lub drogą pośrednią poprzez sprzęt do pielęgnacji, legowisko, rymarz itp. (1, 18). Do rozprzestrzeniania się zakażenia *H. capsulatum* var. *farciminosum* mogą przyczyniać się gryzące muchy z rodzajów *Musca* i *Stomoxys*, podczas gdy ukąszenia kleszczy najprawdopodobniej są czynnikiem predysponującym do infekcji u mułów (15, 17).

Opisano cztery różne formy zakażeń *H. capsulatum* var. *farciminosum*: bezobjawowe, skórne, spojówkowo-oczne i oddechowe. Pierwsza z nich, bezobjawowa, występuje u koni, które wcześniej przebyły zakażenie i wykazują dodatni wynik badania wrażliwości śródskórnej (1, 18). Na skórze tych koni obecne są zmiany włóknisto-wapienne w miejscu pierwotnej infekcji (17). Postać skórna charakteryzuje się obecnością ziarniniakowej rany wzdłuż naczynia limfatycznego, głównie wzdłuż kończyn przednich, ściany klatki piersiowej i szyi (1; **ryc. 1**). Rana ta ma tendencję do owrzodzenia lub zmiennego, początkowo wydzielniczego, a następnie suchego charakteru, z pozostałą po wygojeniu blizną (**tab. 2**). Rozległe zmiany mogą prowadzić do śmierci, niemniej jednak śmiertelność u koni zwykle nie przekracza 15% (17). Postać spojówkowo-oczna, najprawdopodobniej przenoszona przez gryzące muchy, przebiega w formie zapalenia spojówek lub zakażenia błony śluzowej nosa (19). Oddechowa postać choroby jest następstwem inhalacji zarodników przez konie i charakteryzuje się zmianami chorobowymi najczęściej ograniczonymi do górnych dróg oddechowych. Zmiany kliniczne w tej postaci obejmują ropniaki, ropne wydzieliny z pogrubionych, powierzchniowych naczyń limfatycznych oraz powiększenie okolicznych węzłów chłonnych. W wynikach badań hematologicznych można zaobserwować leukocytozę, neutrofilie i wzrost szybkości sedymentacji erytrocytów (15, 17). Badania laboratoryjne stosowane w diagnostyce epizootycznego zapalenia naczyń chłonnych u koni obejmują: identyfikację drożdżakowej postaci *H. capsulatum* var. *farciminosum* w rozmazach z płynów wysiękowych lub w wycinkach histologicznych materiału ze zmian, testy serologiczne, m.in. ELISA, skórny test nadwrażliwości i izolację czystej kultury grzyba w badaniu mykologicznym (15, 17). Ostatnia z wymienionych metod diagnostyki ma jednak istotne ograniczenia, którym jest bardzo wolny wzrost grzyba w warunkach *in vitro* trwający aż do 8 tygodni, z kolei dostępne obecnie testy serologiczne charakteryzują się niską czułością i/lub swoistością (17).

Leczenie epizootycznego zapalenia naczyń chłonnych u koni jest obowiązkowe, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się infekcji, natomiast w celu zwalczania choroby konieczny jest ubój zakażonych koni, wdrożenie dezynfekcji w stajni oraz zwalczanie owadów (1, 14, 20, 21). W regionach endemicznych zaproponowano stosowanie szczepionek jako strategii zwalczania infekcji (1). Dane literaturowe wskazują, że podanie szczepionki atenuowanej skutkowało ochroną na poziomie 75,5% przez okres około 31 miesięcy (17, 21).

Mycetoma

Mycetoma to przewlekłe ropne zakażenie skóry i tkanek podskórnych wywołane przez promieniowce (actinomycetoma) lub grzyby (eumycetoma; 22, 23). Choroba ta charakteryzują się przewlekłym obrzękiem, guzowatymi naciekami oraz obecnością licznych przetok na skórze z widocznymi makroskopowo ziarnami kolonii bakteryjnych lub grzybiczych (22; **ryc. 2**). Powstające zmiany mogą różnić się kształtem,



Ryc. 1.
Histoplazmoza spowodowana przez *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* u konia



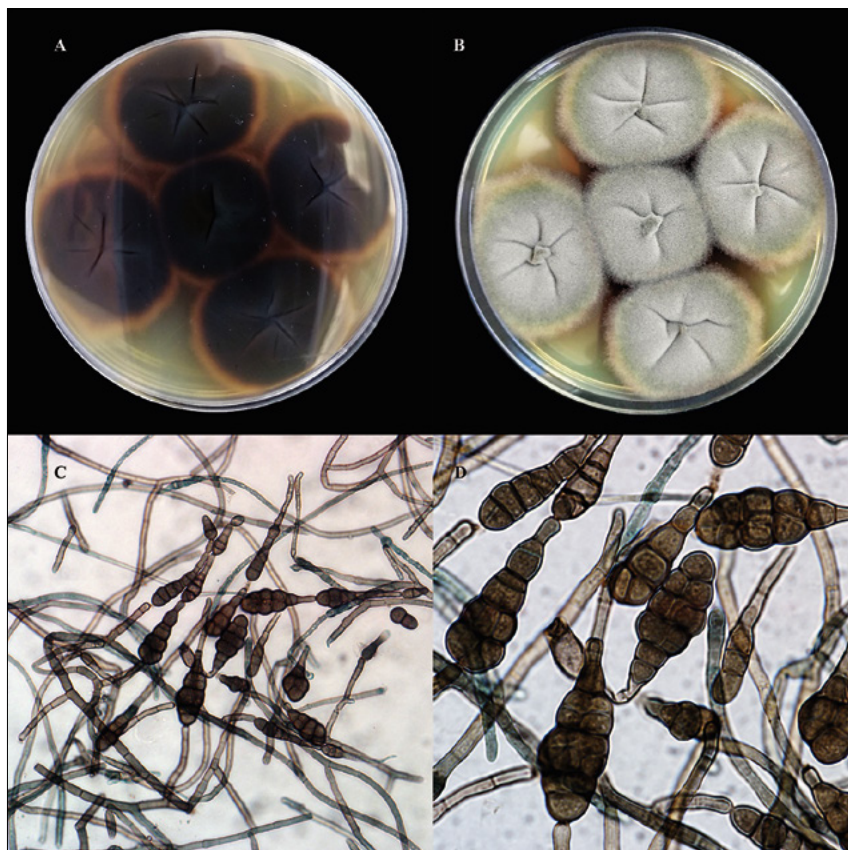
Ryc. 2.
Eumycetoma u konia spowodowana przez *Madurella mycetomatis*

rozmiarem, teksturą i kolorem, w zależności od czynnika etiologicznego (24). W przypadku zmian wywołanych przez grzyby, guzki na skórze są dość jędrne i składają się z mikroskopijnie rozpoznawalnych strzępek, które są koloru czarnego lub białawego (23; **tab. 2**). Najczęstsze czynniki etiologiczne eumycetomy u koni to grzyby z rodzaju *Madurella*, w tym przypadku strzępki mają kolor czarny i nie występują konidia (25, 26). Natomiast grzyby o białych strzępkach klasyfikowane są w kompleksie *Scedosporium/Pseudallescheria* (22, 23, 27; **tab. 1**).

Eumycetoma u koni jest głównie odnotowywana w Ameryce Północnej, południowej Afryce i Australii i tylko raz w Europie (23). Czynniki etiologiczne związane z tą chorobą to grzyby z rodzajów *Scedosporium/Pseudallescheria* i *Madurella*, przede wszystkim *Madurella mycetomatis* (26). Inne grzyby związane z tymi zakażeniami to *Curvularia verruculosa*, *Phialophora oxyspora* i *Aspergillus* spp., niemniej jednak jak dotąd były sporadycznie wykrywane (23, 28). Czas inkubacji choroby pozostaje niejasny, a objawy mogą pojawić

Ryc. 3. Obraz makro- i mikromorfologiczny grzybów z rodzaju *Alternaria* powodujących fialohyfomykozy.

- A – wygląd rewersu na podłożu Sabourauda z 4% glukozą
 B – wygląd awersu
 C – mikromorfologia w powiększeniu 400×, widoczne charakterystyczne makrokonidia
 D – mikromorfologia w powiększeniu 1000×



się od kilku miesięcy aż do lat po pierwotnym zakażeniu (22). Przebieg infekcji, jej sposób wyrażenia i czas trwania zależą od rodzaju grzyba, który wywołał zakażenie, miejsca zakażenia i najprawdopodobniej stanu immunologicznego żywiciela (25, 26, 28). W postaci klasycznej zakażenie charakteryzuje się obecnością guzków podskórnych o charakterze powiększającym się, które z czasem ulegają pęknięciu i następuje wytrysk ropno-surowiczej, surowiczo-krwistej wydzieliny lub licznych przetok (22, 23, 29).

Eumycetoma diagnozowana jest najczęściej metodą cytologii aspiracji cienkoigłowej (22). Próbkę dodatkowo charakteryzują się obecnością polimorficznych komórek zapalnych oraz ziaren ściśle otoczonych przez neutrofile w przypadku infekcji *M. miconomatis* oraz przez eozynofile w zakażeniach na tle *Scedosporium/Pseudallescheria* (22). W tej jednostce chorobowej szczególnie ważna jest identyfikacja gatunkowa czynnika etiologicznego ze względu na prawidłowy dobór strategii leczenia (24). Do badania hodowlanego stosuje się podłoże Sabourauda, z wyciągiem mózgowo-sercowym (BHI) oraz agar z ekstraktem słodowym (22, 23). Ponadto, dane literaturowe wskazują, że podłoże selektywne suplementowane benomylem (1-(butylokarbamoilo)benzimidazol-2-ilo-karbaminian metylu), amfoterycyną B lub dichloranem, czerwieni bengalską i chloramfenikolem (DRBC) jest odpowiednie do izolacji grzybów z kompleksu *Scedosporium/Pseudallescheria* (23). Identyfikacja gatunku odpowiedzialnego za zakażenie polega na obserwacji cech morfologicznych izolowanych grzybów (3, 30). Dane na temat leczenia ssą skąpe. Podaje się, że chirurgiczne wycięcie dotkniętych chorobą obszarów jest jedynym dostępnym sposobem leczenia eumycetomy (31, 32).

Fialohyfomykoza

Fialohyfomykoza to przewlekłe zakażenie skórne, podskórne, śluzówkowe lub ogólnoustrojowe, wywołane przez saprofityczne grzyby, które naturalnie występują w wodzie i na rozkładającej się materii roślinnej (33, 34, 35). Infekcje zwykle następują po zakażeniu uszkodzonej tkanki przez grzyby i zwykle dotyczą zwierząt z obniżoną odpornością (33). Fialohyfomykozy u koni odnotowano w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Australii, Nowej Zelandii i Europie (36, 37, 38). Zakażenia dotyczą zwłaszcza osobników młodych (33). Ze zmian chorobowych u koni najczęściej izolowane są grzyby *Alternaria* spp. (ryc. 3), *Drechslera spicifera* i *Curvularia* spp. (39; tab. 1). Infekcje objawiają się powstawaniem pojedynczych lub licznych owrzodzonych guzków skórnych lub podskórnych w okolicy głowy i szyi oraz sporadycznie z występującym zapaleniem naczyń chłonnych i powiększeniem okolicznych węzłów chłonnych (36, 37, 38; tab. 2). Rozpoznanie opiera się na badaniach histopatologicznych, po których wykonuje się posiew materiału ze zmian klinicznych. W badaniu histopatologicznym po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną obserwuje się ziarniniak grzybowy, a mycelium widoczne jest w obrazie w postaci elementów ciemnego koloru (39, 40). Badanie hodowlane z materiału pochodzącego z wyciętej tkanki zwykle daje szybko rosnące kolonie, których powierzchnia jest płaska, aksamitna i czarna (41, 42). Diagnostyka molekularna metodą PCR oparta o analizę cząsteczki ITS (Internal Transcribed Spacer) wykonywana jest w przypadku ujemnych wyników badania hodowlanego (43). Leczenie fialohyfomykozy u koni jest trudne i zwykle

dobierane do indywidualnych przypadków (39, 42). Kilka doniesień wskazuje na skuteczność połączenia leczenia chirurgicznego i długotrwałej terapii przeciwgrzybiczej (36, 38). W literaturze brak danych odnośnie leczenia przypadków terenowych. Antymykotyki skuteczne *in vitro*, wymienione w kolejności od leku o najniższej wartości MIC (minimal inhibitory concentrations), to: pozakonazol, itrakonazol, iza-wukonazol, worykonazol, amfoterycyna B, kaspofungina, anidulafungina i flukonazol (39, 43). Profilaktyka u zwierząt polega głównie na zapobieganiu nadmiernemu stresowi (39).

Pytioza

Pytioza jest rzadką chorobą skóry lub tkanek podskórnych wywoływaną przez grzybopodobny organizm *Pythium insidiosum*, filogenetycznie spokrewniony z okrzemkami i glonami (44). Infekcje *Pythium insidiosum* występują szczególnie w regionach tropikalnych i subtropikalnych charakteryzujących się wilgotnym i ciepłym klimatem, takich jak Azja Południowo-Wschodnia, Australia, Nowa Zelandia, Ameryka Południowa, Kostaryka i Gwatemala (45). Jak dotąd nie opisano żadnych czynników predysponujących do zakażenia leżących po stronie gospodarza, tj. rasy, wieku czy płci konia, niemniej jednak opisywane przypadki związane są ze zwierzętami immunokompetentnymi narażonymi na działanie wysokiej temperatury i słodkiej wody na terenach podmokłych (44, 46).

Pytioza u koni może być wywołana przez kolonizację *Pythium insidiosum* w miejscu urazów lub przez picie wody zanieczyszczonej tym mikroorganizmem (44, 47; **tab. 1**). Po kontakcie z tkankami ssaków zoospory *Pythium insidiosum* otorbiają się na powierzchni uszkodzonej tkanki i wytwarzają strzępki, które mechanicznie wnikają w głąb tkanek żywiciela oraz dzięki działaniu wydzielanych proteaz (44). Zakażenia koni zwykle obejmują tkanki skórne i podskórne, chociaż jelitowe formy choroby również zostały opisane (44, 47; **tab. 2**). Zmiany, zwykle zlokalizowane na kończynach i tylnej części brzucha, zawierają żółtawe, ziarniste ciała przypominające koralowce (48). Zmiany te powodują silny świąd (45). W badaniach hematologicznych najczęściej zaznaczona jest łagodna do wyraźnej limfadenopatia (47, 48). W zakażeniach przewlekłych, trwających ponad 4 tygodnie, *Pythium* spp. może rozprzestrzenić się na tkankę kostną i spowodować kulawiznę koni (44). Objawy kliniczne pytiozy koni są mało charakterystyczne i przypominają grzybicze zakażenia skóry wywołane przez *Conidiobolus* spp. i *Basidiobolus* spp. bądź inwazyjnego raka płaskonabłonkowego (44). Po pobraniu próbek, biopłat należy przechowywać w niskiej temperaturze oraz w wodzie lub roztworze soli z dodatkiem antybiotyków, m.in. chloramfenikolu, tetracykliny, streptomycyny i ampicyliny (47, 48). Niektórzy badacze uważają jednak, że przechowywanie materiału diagnostycznego w temperaturze 4–8°C może hamować wzrost *P. insidiosum* (44).

W rozpoznaniu pytiozy stosuje się testy histopatologiczne (47). Ich wadą jest niemożność rozróżnienia

między pytiozą a infekcjami wywołanymi przez *Conidiobolus* spp. i *Basidiobolus* spp. (46). Obecnie złotym standardem diagnostycznym jest posiew zakażonej tkanki, a następnie morfologiczna i molekularna identyfikacja czynnika etiologicznego, rzadziej wykrywanie specyficznych przeciwciał przy użyciu testów serologicznych (44). Chirurgiczne usunięcie zmian jest uważane za leczenie z wyboru w pytiozie koni, szczególnie w przypadkach charakteryzujących się niewielkimi i płytkimi zmianami (49). Terapia przeciwgrzybicza jest nieskuteczna ze względu na brak ergosterolu, stanowiącego główny cel leków przeciwgrzybiczych, w błonach komórkowych *P. insidiosum*. Udowodniono jednak *in vitro*, że połączenie inhibitorów biosyntezy ergosterolu i kaspofunginy, która hamuje syntezę β -D-glukanu, składnika ścian komórkowych *Pythium* spp. okazało się przydatne w leczenie pytiozy koni (50). Ponadto, dożylnie podawanie amfoterycyny B może być użyteczne z leczeniu tej choroby (w zależności od nasilenia zmian chorobowych; 50). Opracowano również dwie szczepionki do leczenia skórnej pytiozy u koni (51). Jednak z nich skomponowana jest z masy komórkowej *Pythium* spp., w drugiej kluczowym składnikiem jest rozpuszczalny stężony antygen (51). Obie szczepionki były w stanie wyleczyć zakażenia *P. insidiosum* u koni, jednak preparat zawierający antygen tracił skuteczność w ciągu około dwóch tygodni przechowywania (51). Ponadto ta szczepionka była skuteczna wyłącznie u koni z niedawno notowanymi zmianami (<0,5 miesiąca), podczas gdy konie z dłuższym okresem od początku choroby (>2 miesiące) nie reagowały na podawanie preparatu. Z tego powodu, pomimo krótkotrwałej aktywności (tj. około 1 roku), szczepionka skomponowana z masy komórkowej *Pythium* spp. została zaproponowana jako możliwy wybór leczenia pytiozy skórnej koni (51).

Sporotrychoza

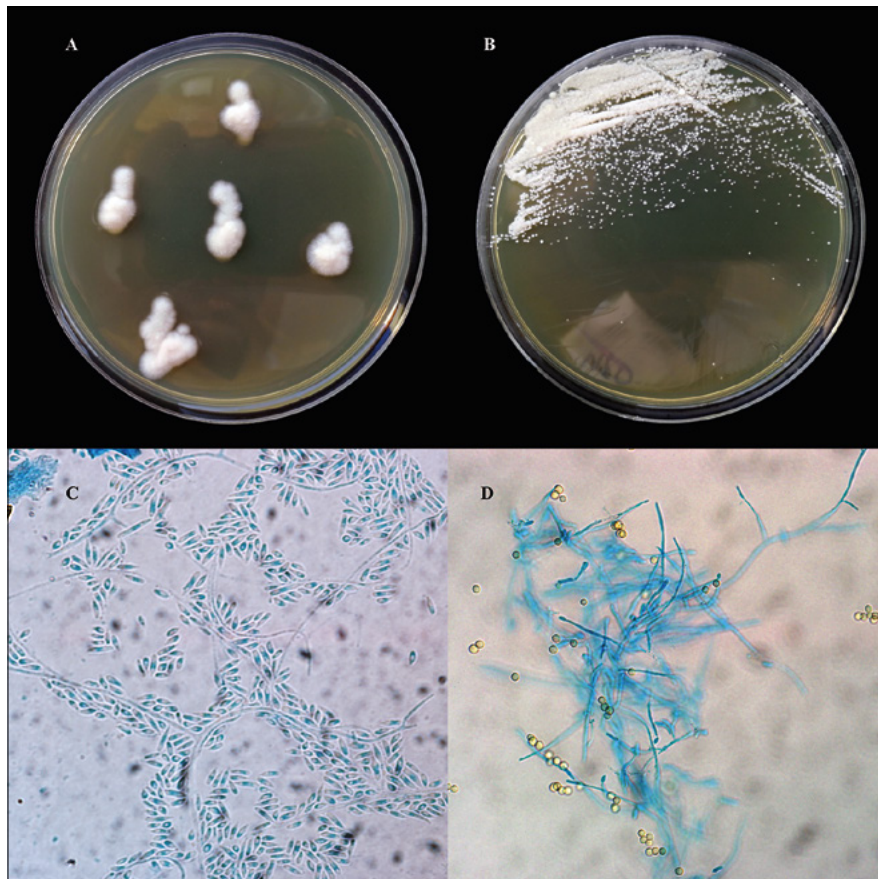
Sporotrychoza jest ostrą lub przewlekłą infekcją ziarniniakową i zwykle limfatyczno-skórną, która atakuje zarówno ludzi, jak i zwierzęta (52). Choroba ta ma wysoki potencjał zoonotyczny (53). Charakterystyczne



Ryc. 4.
Pytioza na tle
Pythium insidiosum
u konia

Ryc. 5. Dwupostaciowość *Sporothrix schenckii*.

A i C – faza strzępkowa, obraz makro-
i mikromorfologiczny
B i D – faza drożdżopodobna, obraz makro-
i mikromorfologiczny



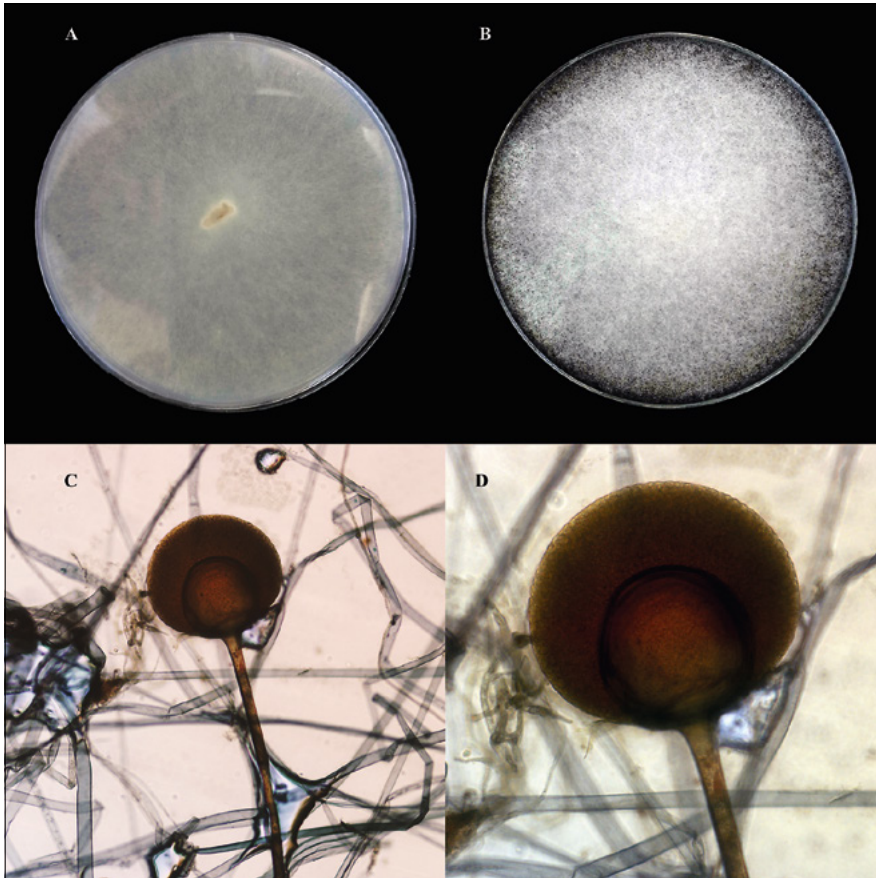
cechy sporotrychozy to zmiany guzkowate w tkankach podskórnych, skórze i węzłach chłonnych, które później ulegają zmiękczeniu i rozpadowi, tworząc wrzody (52, 54). Czynnikiem etiologicznym infekcji są dimorficzne grzyby klasyfikowane w kompleksie *Sporothrix schenckii* (55; **tab. 1**). Grzyby te naturalnie występują w środowisku w martwej materii organicznej, zwłaszcza szczątkach roślinnych, a także w glebie i wody (52; **ryc. 5**). Sporotrychoza została opisana u koni, psów, kotów, bydła, wielbłądów, ptactwa, świń, szczurów, myszy, chomików, szympanów i ludzi (56). Główną drogą zakażenia jest zraniona skóra (52; **tab. 2**).

U koni zmiany chorobowe pojawiają się mniej więcej po 1–3 miesiącach od zakażenia (55). Zmiany pierwotne obejmują guzki podskórne, które mają tendencję do wrzodzenia i sączenia ropnej wydzieliny (52). *Sporothrix schenckii* rozprzestrzenia się następnie przez naczynia limfatyczne wzdłuż regionalnych dróg chłonnych, gdzie pojawiają się zmiany wtórne (57). Uszkodzenia są zwykle bardziej widoczne na przyśrodkowej powierzchni kończyny przedniej lub uda, ale czasami można je obserwować wzdłuż bruzdy szyjnej (55, 58). W rozpoznaniu klinicznym sporotrychozy należy brać pod uwagę różnicowanie z wrzodziejącym zapaleniem chłonki spowodowanym przez *Corynebacterium pseudotuberculosis* i epizootyczne zapalenie naczyń chłonnych na tle *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum* (1). W diagnostyce laboratoryjnej wykorzystuje się badanie cytologiczne wysięków wybarwionych metodą Giemsy lub wykonuje się izolację *S. schenckii* (52, 56). Badanie histopatologiczne z materiału biopsyjnego może prowadzić

do fałszywie ujemnych wyników ze względu na małą liczbę drożdżaków w zmianach i wymaga barwienia metodą PAS (periodic acid Schiff; 52, 57). Jeśli w rozpoznaniu klinicznym podejrzewa się sporotrychozę, zaleca się wykonanie badania mykologicznego (56). Terapia ogólnoustrojowa jodem lub gryzeofulwiną okazała się skuteczna w leczeniu tego schorzenia u koni (49).

Zygomycyzy

Zygomycyzy są wywołane przez grzyby z klasy Zygomycetes (sprzężniaki), do której należą rzędy Mucorales i Entomophthorales. Członkowie tych dwóch rzędów charakteryzują się wyraźnie odrębnymi cechami ekologicznymi, epidemiologicznymi i morfologicznymi, a także wywołwanymi przez nie zakażeniami (59). Entomofortomykozy to podskórne zygomycyzy wywołane przez *Conidiobolus coronatus*, *Conidiobolus lamprauges* i *Basidiobolus hapto-sporus* (1, 60; **tab. 1**). Grzyby te naturalnie występują w rozkładającym się materiale roślinnym, glebie, liściach drzew liściastych, a przedstawiciele *Basidiobolus* spp. są również izolowane z jelit ryb, żab, ropuch, owadów, gadów i nietoperzy owadożernych (61). Entomofortomykozy występują u koni immunokompetentnych i charakteryzują się miejscowymi ziarniniami podskórnymi (62, 63, 64). Choroby te występują na obszarach tropikalnych i subtropikalnych, zakażenia odnotowano w Stanach Zjednoczonych, Kostaryce, Kolumbii, Brazylii, Australii i Indiach (63). Drogi zakażenia sprzężniakami z rodzajów *Conidiobolus* i *Basidiobolus* pozostają niejasne, chociaż najbardziej



Ryc. 6. Charakterystyka grzybów pleśniowych powodujących zakażenia u koni na przykładzie *Mucor* spp.
 A – wygląd rewersu na podłożu Sabourauda
 B – wygląd awersu
 C – mikromorfologia w powiększeniu 400×
 D – mikromorfologia w powiększeniu 1000×

prawdopodobny jest bezpośredni kontakt z zarodnikami obecnymi w glebie lub infekcje mechaniczne przez owady osadzające zarodniki bezpośrednio w nozdrzach koni (63, 64). U koni entomoforamykozy są zgłaszane głównie jako zakażenia okolicy nosa i twarzy, nosogardzieli, jamy ustnej, szyi, głowy, klatki piersiowej lub tułowia (63, 64). Zakażenia na tle *Basidiobolus* spp. objawiają się zmianami skórными lub podskórnymi zlokalizowanymi na szyi, klatce piersiowej lub tułowiu, charakteryzującymi się ziarniną masą o rumieniowo-krwotocznej powierzchni (62, 65), natomiast zakażenia powodowane przez *Conidiobolus* spp. są zwykle zlokalizowane w przewodzie nosowo-gardłowym, z miejscowym rozsiewem lub bez rozsiewu do tkanek twarzy, okolicy zagrządowej, zatoki szczękowej, tchawicy, przestrzeni opuszkowej tylnej lub mózgu (64, 65).

Rozpoznanie opiera się na bezpośrednim badaniu mikroskopowym pobranego materiału i posiewie grzybów (65). Pożywki hodowlane rutynowo stosowane do izolacji tych grzybów to agar Sabourauda, podłoże ziemniaczane lub z mąką kukurydzianą. Do identyfikacji czynnika etiologicznego entomoforamykozy u koni zastosowanie ma także test immunodyfuzji (66). U zwierząt stosowane jest głównie leczenie ogólnoustrojowe jodem lub miejscowe stosowanie amfoterycyny B w połączeniu z wycięciem chirurgicznym zmienionych chorobowo tkanek (49, 62).

Inne jednostki chorobowe związane ze sprzężniakami to fykomykozy wywołane przez grzyby z rodzajów *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apoophysomyces*, *Cunninghamella*, *Saksena*, *Mortierella* i *Syncephalastrum* (1, 67; **tab. 1**). Zakażenia wywołane

przez grzyby z rzędu Mucorales to zwykle choroby angioinwazyjne, występujące u osobników z obniżoną odpornością (68). Choroby te charakteryzują się ostrym początkiem, szybką progresją i częstymi zejściami śmiertelnymi (69). Zakażenia Mucorales odnotowywane są u wielu gatunków zwierząt. Doniesienia o występowaniu choroby u koni są rzadkie i często opisywane jako infekcje mieszane i/lub zdiagnozowane pośmiertnie (67, 69). Główne czynniki etiologiczne zakażeń to grzyby *Rhizopus stolonifer*, *Absidia corimbifera* i *Mucor* spp (1, 70, 71; **ryc. 6**). Mukormykozy to typowo oportunistyczne zakażenia, u koni leczenie kortykosteroidami i antybiotykami może stanowić czynnik predysponujący do zakażeń (67, 70). U koni opisano cztery typowe postaci kliniczne choroby: skórną/podskórną (70, 72), żołądkowo-jelitową (69), płucną (70) i uogólnioną (70, 73). Zakażenia na tle Mucorales są zwykle rozpoznawane na podstawie bezpośredniego badania mikroskopowego materiału klinicznego w 20% KOH z DMSO i/lub w barwieniu hematoksylina i eozyna lub PAS. W drugiej kolejności wykonuje się badanie hodowlane (70, 73). Większość przypadków mukormykoz jest jednak rozpoznawana pośmiertnie, z tego powodu konie nie są poddawane żadnemu leczeniu przeciwgrzybiczemu. Z literatury naukowej wiadomym jest, że grzyby z rzędu Mucorales są odporne na szereg leków przeciwgrzybiczych. Dane z badań *in vitro* wskazują, że dobre działanie wobec tych grzybów wykazuje itrakonazol, terbinafina i amfoterycyna B (1,70). Ten ostatni środek okazał się przydatny w leczeniu grzybicy skóry u koni ze współistniejącymi infekcjami jelitowymi na tle pleśni *Aspergillus* (70).

Podsumowanie

Grzybicze zakażenia podskórne u koni stanowią grupę chorób zróżnicowaną pod względem klinicznym i mikrobiologicznym. W Europie ich prevalencja nie jest wysoka, jednak obecne tendencje rynkowe związane z zakupem i transportem koni poza pierwotne środowisko życia, wskazuje na potrzebę rozpoznania grzybiczych czynników etiologicznych tych infekcji, metod ich identyfikacji i postępowania terapeutycznego. Istotne jest również w każdym stwierdzanym przypadku określenie skażenia stajni i miejsc przebywania zwierząt oraz ich dezynfekcja ze względu na możliwość długotrwałego utrzymania w sobie grzybów w martwej materii organicznej i glebie, co stwarza ryzyko ogniskowych nawrotów zakażeń.

Piśmiennictwo

- Cafarchia C., Figueredo L.A., Otranto D.: Fungal diseases of horses. *Vet. Microbiol.* 2013, **167**, 215–234.
- Chen J., Li Y., Li Z., Chen G., Liu X., Ding L.: Metagenomic next-generation sequencing identified *Histoplasma capsulatum* in the lung and epiglottis of a Chinese patient: A case report. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, **101**, 33–37.
- Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Dyląg M.: A global view on fungal infections in humans and animals: Opportunistic infections and microsporidiosis. *J. Appl. Microbiol.* 2021, n/a.
- Kasuga T., White T.J., Koenig G., Mcewen J., Restrepo A., Castañeda E., Da Silva Lacaz C.D.A., Heins-Vaccari E.M., De Freitas R.S., Zancopé-Oliveira R.M., Qin Z., Negroni R., Carter D.A., Mikami Y., Tamura M., Taylor M.L., Miller G.F., Poonwan N., Taylor J.W.: Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol. Ecol.* 2003, **12**, 3383–3401.
- Cano M.V.C., Hajjeh R.A.: The epidemiology of histoplasmosis: A review. *Semin. Respir. Infect.* 2001, **16**, 109–118.
- Hall A.D.: An equine abortion due to histoplasmosis. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1979, **74**, 200–201.
- Goetz T.E., Coffman J.R.: Ulcerative colitis and protein losing enteropathy associated with intestinal salmonellosis and histoplasmosis in a horse. *Equine Vet. J.* 1984, **16**, 439–441.
- Rezabek G.B., Donahue J.M., Giles R.C., Petrites-Murphy M.B., Ponacha K.B., Rooney J.R., Smith B.J., Swerczek T.W., Tramontin R.R.: Histoplasmosis in horses. *J. Comp. Pathol.* 1993, **109**, 47–55.
- Johnston P.F., Reams R., Jakovljevic S., Andrews D.A., Heath S.E., De-Nicola D.: Disseminated histoplasmosis in a horse. *Can. Vet. J.* 1995, **36**, 707–709. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8590427>
- Richter M., Hauser B., Kaps S., Spiess B.M.: Keratitis due to *Histoplasma* spp. in a horse. *Vet. Ophthalmol.* 2003, **6**, 99–103.
- Nunes J., Mackie J.T., Kiupel M.: Equine histoplasmosis presenting as a tumor in the abdominal cavity. *J. Vet. Diagnostic Invest.* 2006, **18**, 508–510.
- Cornick J.L.: Diagnosis and treatment of pulmonary histoplasmosis in a horse. *Cornell Vet.* 1990, **80**, 97–103.
- Cafarchia C., Eatwell K., Jansson D.S., Meteyer C.U., Wibbelt G.: Other Fungal Infections. *Infect. Dis. Wild Mamm. Birds Eur.* Published online July 30, 2012, 466–475.
- Scantlebury C.E., Pinchbeck G.L., Loughnane P., Aklilu N., Ashine T., Stringer A.P., Gordo L., Marshall M., Christley R.M., McCarthy A.J.: Development and evaluation of a molecular diagnostic method for rapid detection of *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*, the causative agent of epizootic lymphangitis, in equine clinical samples. Fenwick BW, ed. *J. Clin. Microbiol.* 2016, **54**, 2990–2999.
- Ameni G.: Epidemiology of equine histoplasmosis (epizootic lymphangitis) in carthorses in Ethiopia. *Vet. J.* 2006, **172**, 160–165.
- Eisenberg T., Seeger H., Kasuga T., Eskens U., Sauerwald C., Kaim U.: Detection and characterization of *Histoplasma capsulatum* in a German badger (*Meles meles*) by ITS sequencing and multilocus sequencing analysis. *Med. Mycol.* 2013, **51**, 337–344.
- Al-Ani F.K.: Epizootic lymphangitis in horses: A review literature. *OIE Rev. Sci. Tech.* 1999, **18**, 691–699.
- Hadush B., Michaelay M., Menghistu H.T., Abebe N., Genzebu A.T., Bitsue H.K., Afera B., Duguma B.E., Gugsu G., Ameni G.: Epidemiology of epizootic lymphangitis of carthorses in northern Ethiopia using conventional diagnostic methods and nested polymerase chain reaction. *BMC Vet. Res.* 2020, **16**, 375.
- Hadush B., Ameni G., Medhin G.: Equine histoplasmosis: Treatment trial in cart horses in Central Ethiopia. *Trop. Anim. Health Prod.* 2008, **40**, 407–411.
- Asfaw R., Ameni M.: Prevalence of Epizootic Lymphangitis in Cart Horses in Southwest Shewa of Oromia Region, Ethiopia. *Int. J. Livest Res.* 2012, **2**, 146.
- Scantlebury C.E., Zerfu A., Pinchbeck G.P., Reed K., Gebreab F., Aklilu N., Mideksa K., Christley R.: Participatory appraisal of the impact of epizootic lymphangitis in Ethiopia. *Prev. Vet. Med.* 2015, **120**, 265–276.
- Ahmed A.O.A., Van Leeuwen W., Fahal A., Van De Sande W., Verbrugh H., Van Belkum A.: Mycetoma caused by *Madurella mycetomatis*: A neglected infectious burden. *Lancet Infect. Dis.* 2004, **4**, 566–574.
- Elad D.: Infections caused by fungi of the *Scedosporium/Pseudallescheria* complex in veterinary species. *Vet. J.* 2011, **187**, 33–41.
- Lopez M.J., Robinson S.O., Cooley A.J., Prichard M.A., McGinnis M.R.: Molecular identification of *Phialophora oxyspora* as the cause of mycetoma in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 84–88.
- Desnos-Ollivier M., Bretagne S., Dromer F., Lortholary O., Dannaoui E.: Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J. Clin. Microbiol.* 2006, **44**, 3517–3523.
- MILLER R.I., NORTON J.H., SUMMERS P.M.: Black-Grained Mycetoma in Two Horses. *Aust. Vet. J.* 1980, **56**, 347–348.
- McEntee M.: Eumycotic mycetoma: review and report of a cutaneous lesion caused by *Pseudallescheria boydii* in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, **191**, 1459–1461.
- Keegan K.G., Dillavou C.L., Turnquist S.E., Fales W.H.: Subcutaneous Mycetoma-like Granuloma in a Horse Caused by *Aspergillus versicolor*. *J. Vet. Diagnostic Invest.* 1995, **7**, 564–567.
- Elad D., Blum S., Kol A.: Erratum: Cases of eumycetoma in Israel (Medical Mycology). *Med. Mycol.* 2010, **48**, 642.
- De Hoog G.S., Maysper P., Haase G., Horré R., Horrevorts A.M.: A new species, *Phialophora europaea*, causing superficial infections in humans. *Mycoses.* 2000, **43**, 409–416.
- Van Amstel S.R., Ross M., Van Den Bergh S.S.: Maduromycosis (*Madurella mycetomatis*) in a horse. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 1984, **55**, 81–83.
- Davis P.R., Meyer G.A., Hanson R.R., Stringfellow J.S.: *Pseudallescheria boydii* infection of the nasal cavity of a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **217**, 707–709.
- Revankar S.G.: Phaeoophomycosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2006, **20**, 609–620.
- Jennings J.E.: Phaeoophomycosis due to *Pyrenophora phaeocomes* and *Drechslera nobleae* in an Appaloosa mare. *Can. Vet. J.* 2016, **57**, 431–433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041763>
- González-Medina S., Dukes J., Rasotto R., Szekely A., Borman A.M.: Facial cutaneous phaeoophomycosis associated with *Alternaria infectoria* infection. *Equine Vet. Educ.* 2019, **31**, 13–18.
- Valentine B.A., Taylor G.H., Stone J.K., Halse R.R.: Equine cutaneous fungal granuloma: A study of 44 lesions from 34 horses. *Vet. Dermatol.* 2006, **17**, 266–272.
- Antoniassi N.A.B., Corrêa A.M.R., Becker C., Sanches E.M.C., Ferreiro L., Driemeier D.: Cutaneous phaeoophomycosis caused by *Curvularia* sp. in an equine. *Acta Sci. Vet.* 2010, **38**, 73–76.
- Dicken M., Munday J.S., Archer R.M., Mayhew I.G., Pandey S.K.: Cutaneous fungal granulomas due to *Alternaria* spp. Infection in a horse in New Zealand. *N. Z. Vet. J.* 2010, **58**, 319–320.
- Seyedmousavi S., Guillot J., de Hoog G.S.: Phaeoophomycoses, emerging opportunistic diseases in animals. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, **26**, 19–35.
- Coles B.M., Stevens D.R., Hunter R.L.: Equine Nodular Dermatitis Associated with *Alternaria tenuis* Infection. *Vet. Pathol.* 1978, **15**, 779–780.
- Abid H.N., Walter P.A., Litchfield H.: Chromomycosis in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, **191**, 711–712. <http://europepmc.org/abstract/MED/3679962>
- Genovese L.M., Whitbread T.J., Campbell C.K.: Cutaneous nodular phaeoophomycosis in five horses associated with *Alternaria alternata* infection. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 55–56.
- Schwarz B., Burford J., Knottenbelt D.: Cutaneous fungal granuloma in a horse. *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 131–134.
- Gaastra W., Lipman L.J.A., De Cock A.W.A.M., Exel T.K., Pegge R.B.G., Scheurwater J., Vilela R., Mendoza L.: *Pythium insidiosum*: An overview. *Vet. Microbiol.* 2010, **146**, 1–16.
- Souto E.P.F., Maia L.A., Olinda R.G., Galiza G.J.N., Kommers G.D., Miranda-Neto E.G., Dantas A.F.M., Riet-Correa F.: Pythiosis in the Nasal Cavity of Horses. *J. Comp. Pathol.* 2016, **155**, 126–129.
- Mendoza L., Newton J.C.: Immunology and immunotherapy of the infections caused by *Pythium insidiosum*. *Med. Mycol.* 2005, **43**, 477–486.
- Bezerra Júnior P.S., Pedrosa P.M.O., Pavarini S.P., Dalto A.G.C., Santurio J.M., Driemeier D.: Equine intestinal pythiosis in Southern Brazil. *Arq. Bras. Med. Vet. e Zootec.* 2010, **62**, 481–483.

48. Chaffin M.K., Schumacher J., McMullan W.C.: Cutaneous pythiosis in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1995, **11**, 91–103.
49. Rochette F., Engelen M., Vanden Bossche H.: Antifungal agents of use in animal health – practical applications. *J. Vet. Pharmacol Ther.* 2003, **26**, 31–53.
50. Dória R.G.S., Freitas S.H., Linardi R.L., de Souza Mendonça F., Arruda L.P., Boabaid F.M., Valadão C.A.A.: Treatment of Pythiosis in Equine Limbs Using Intravenous Regional Perfusion of Amphotericin B. *Vet. Surg.* 2012, **41**, 759–765.
51. Santos C.E.P., Marques L.C., Zanette R.A., Jesus F.P.K., Santurio J.M.: Does immunotherapy protect equines from reinfection by the oomycete *Pythium insidiosum*? *Clin. Vaccine Immunol.* 2011, **18**, 1397–1399.
52. de Lima Barros M.B., de Almeida Paes R., Schubach A.O.: *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011, **24**, 354–633.
53. Gameiro Filho A.R., Estacia C.T., Gameiro R.R., de Mattos Fonseca Vieira L., Succi da Costa D.: Ocular and cutaneous sporotrichosis. *Am. J. Ophthalmol. Case Reports.* 2020, **20**, 100885.
54. Rossow J.A., Queiroz-Telles F., Caceres D.H., Beer K.D., Jackson B.R., Pereira J.G., Ferreira Gremião I.D., Pereira S.A.: A One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. *J. Fungi.* 2020, **6**, 247.
55. Crothers S.L., White S.D., Ihrke P.J., Affolter V.K.: Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). *Vet. Dermatol.* 2009, **20**, 249–259.
56. Cafarchia C., Sasanelli M., Lia R.P., de Caprariis D., Guillot J., Otranto D.: Lymphocutaneous and nasal sporotrichosis in a dog from southern Italy: case report. *Mycopathologia.* 2007, **163**, 75–79.
57. White S.D.: Equine Bacterial and Fungal Diseases: A Diagnostic and Therapeutic Update. *Clin. Tech. Equine Pract.* 2005, **4**, 302–310.
58. Boscarato A.G., Alberton L.R., Komochena H.A.E. dos S., Botelho E., Ribeiro R. de C.L., Orlandini C.F., Steiner D.: Equine sporotrichosis and iatrogenic hypothyroidism. *Acta Sci. Vet.* 2016, **44**, 157.
59. Kwon-Chung K.J.: Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoramycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin. Infect. Dis.* 2012, **54 Suppl 1**, S8–S15.
60. Deak L., Mudalagiriappa S., Ballin A., Saxton D., Chakrabarti A.: A Rhinofacial *Conidiobolus coronatus* Fungal Infection Presenting as an Intranasal Tumour. *Sultan Qaboos Univ. Med. J. [SQUMJ].* 2019, **18**, 549.
61. Hung T.Y., Taylor B., Lim A., Baird R., Francis J.R., Lynar S.: Skin and soft tissue infection caused by *Basidiobolus* spp. in Australia. *IDCases.* 2020, **20**, e00731.
62. Owens W.R., Miller R.I., Haynes P.F., Snider T.G.: Phycormycosis caused by *Basidiobolus haptosporus* in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 703–705.
63. Humber R.A., Brown C.C., Kornegay R.W.: Equine zygomycois caused by *Conidiobolus lamprauges*. *J. Clin. Microbiol.* 1989, **27**, 573–576.
64. Tan R.M.T.S.L., DeFrancisco A.L., Singh K.: Pathology in Practice. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, **236**, 831–833.
65. Miller R.I., Campbell R.S.F.: The Comparative Pathology of Equine Cutaneous Phycormycosis. *Vet. Pathol.* 1984, **21**, 325–332.
66. Kaufman L., Mendoza L., Standard P.G.: Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycois. *J. Clin. Microbiol.* 1990, **28**, 1887 LP – 1890. <http://jcm.asm.org/content/28/9/1887.abstract>
67. Carrasco L., Tarradas M.C., Gómez-Villamandos J.C., Luque I., Arenas A., Méndez A.: Equine pulmonary mycosis due to *Aspergillus niger* and *Rhizopus stolonifer*. *J. Comp. Pathol.* 1997, **117**, 191–199.
68. de Azevedo Santiago A.L.C.M., Trufem S.F.B., Malosso E., dos Santos P.J.P., de Queiroz Cavalcanti M.A.: Zygomycetes from herbivore dung in the ecological reserve of dois irmãos, Northeast Brazil. *Brazilian J. Microbiol.* 2011, **42**, 89–95.
69. Astorga R., Arenas A., Tarradas C., Mozos E., Zafra R., Pérez J.: Outbreak of peracute septicaemic salmonellosis in horses associated with concurrent *Salmonella* Enteritidis and *Mucor* species infection. *Vet. Rec.* 2004, **155**, 240–242.
70. Guillot J., Collobert C., Jensen H.E., Huerre M., Chermette R.: Two cases of equine mucormycosis caused by *Absidia corymbifera*. *Equine Vet. J.* 2000, **32**, 453–456.
71. Nguyen T.T.T., Jeon Y.J., Mun H.Y., Goh J., Chung N., Lee H.B.: Isolation and Characterization of Four Unrecorded *Mucor* Species in Korea. *Mycobiology.* 2020, **48**, 29–36.
72. López-Sanromán, Payá, Cutuli, González.: Cutaneous mucormycosis caused by *Absidia corymbifera* in a horse. *Vet. Dermatol.* 2000, **11**, 151–155.
73. Thirion-Delalande C., Guillot J., Jensen H.E., Crespeau F.L., Bernex F.: Disseminated acute concomitant aspergillosis and mucormycosis in a pony. *J. Vet. Med. Ser. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2005, **52**, 121–124.