

OSTEOMIELITE DA *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* IN UN CANE

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS OSTEOMYELITIS IN A DOG

ANTONIO VIGLIETTI* DMV - CARLOTTA PIAZZA* DMV, PhD, Spec. Sanità Animale
VALERIA RUSSO** DMV, PhD - ORLANDO PACIELLO** DMV, PhD

*Libero Professionista, Carloforte (CA)

**Dipartimento di Patologia e Sanità Animale, Settore di Anatomia Patologica Veterinaria, Università degli Studi di Napoli Federico II

Riassunto

La criptococcosi è una rara micosi sistemica che di solito colpisce il gatto e meno frequentemente il cane e l'uomo. Le lesioni, suppurative e granulomatose, si osservano prevalentemente a livello nasale, polmonare, oculare, cutaneo e del sistema nervoso centrale, più raramente a livello osseo; in genere colpisce individui immunodepressi. Viene di seguito riportato un caso di osteomielite in un cane meticcio, con lesioni suppurative fistolose multiple. Le radiografie mostravano osteomielite multifocale e l'esame citologico delle lesioni confermava la flogosi suppurativa e permetteva di evidenziare dei corpicciattoli compatibili con criptococchi. Gli esami micologico e sierologico confermavano la presenza di *Cryptococcus neoformans*.

A conoscenza degli autori, questa è la prima volta che la criptococcosi viene segnalata nel cane in Sardegna; vengono qui descritti gli aspetti clinici, citologici ed il trattamento terapeutico dell'osteomielite da *Cryptococcus neoformans* in un cane.

Summary

*Cryptococcosis is a rare systemic mycoses that usually affects the cat and rarely dogs and humans. The most common lesions are suppurative or granulomatous flogosis that may develop in the nasal cavities, lungs, eyes, skin and central nervous system. Bones are involved less frequently. The disease generally affects immunodeficient hosts. We describe a case of osteomyelitis in a cross-breed dog with multiple suppurative and fistulous lesions. The radiographies showed multifocal osteomyelitis, and cytological examination confirmed a suppurative inflammation and showed small structures similar to cryptococcus. The mycological and serological examination identified the *Cryptococcus neoformans*. In Italy, few cases of cryptococcosis have been described, but no reports are present about the cryptococcosis in the dog in Sardinia. We describe the clinical and cytological findings and the therapeutic treatment of a *Cryptococcus neoformans* osteomyelitis in a dog.*

INTRODUZIONE

Il *Cryptococcus neoformans* è un fungo appartenente alla divisione VI (Basidiomycota), ordine Basidiomycetes, e presenta due varietà: *C. neoformans neoformans* e *C. neoformans gattii* e cinque sierotipi (A, B, C, D e AD). È un fungo esosaprofita che si trova su legno, piante e frutta e si sviluppa rigogliosamente negli escrementi degli uccelli (soprattutto piccioni). Sopravvive nelle feci anche per 2 anni, è molto patogeno e può causare malattia nei mammiferi domestici (più frequente nel gatto, raro nel cane) e nell'uomo. È costituito da una capsula mucopolisaccaridica di 5-20 μm di diametro e contiene 1 cellula rotonda od ovale di 4-8 μm di diametro, spesso in gemmazione¹. I microrganismi penetrano per via inalatoria privi di capsula, si riproducono mediante blastoconidi e rigenerano la loro

capsula, fermandosi nei primi tratti del sistema respiratorio, oppure da qui passano a livello encefalico tramite la lamina cribrosa dell'etmoide o si riversano nel circolo ematico e si dislocano in altre sedi (reni, ossa ecc). Il tipo d'immunità protettivo nei confronti del *Cryptococcus* spp è quella cellulosa-mediata: mammiferi con sistema immunitario competente possono contrastare l'infezione che rimane asintomatica. La criptococcosi perciò di solito rivela una patologia immunodepressiva sottostante: HIV (virus dell'immunodeficienza umana) nell'uomo, FIV (virus dell'immunodeficienza felina) e FeLV (virus della leucemia felina) nel gatto, Leishmaniosi o Ehrlichiosi nel cane. Uno studio riporta però che è stata individuata una causa immunodepressiva solo nel 6% dei casi di criptococcosi canina e, anche nel gatto, recenti lavori evidenziano che la prevalenza della criptococcosi tra gatti FIV-FeLV positivi è analoga a quelli negativi così come non è peggiore la prognosi². Le terapie immunosoppressive con cortisonici o antitumorali possono predisporre a questa patologia; sono infatti numerose le segnalazioni in medicina umana di criptococcosi

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 7/9/2006 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 5/12/2006".

in pazienti reduci da trapianti d'organo³; può comunque comparire anche come malattia primaria sia nell'uomo che nei mammiferi domestici⁴. Recentemente è stato sequenziato il genoma del *Cryptococcus neoformans* e si è visto che variazioni di particolari tratti coincidono con aumento della virulenza⁵.

Sono colpiti gatti di tutte le età (1-13 anni, media 5), soprattutto i maschi, con una maggiore prevalenza nei gatti che vivono all'aperto; i siamesi sono la razza più interessata². Nel cane è da 7 a 10 volte più rara che nel gatto; si manifesta per lo più in cani giovani (media 3.5 anni) senza predisposizione di sesso. In Nord America sono più colpiti Labrador e American Cocker Spaniel², in Australia Pinscher, Boxer, Border Collie, Dalmata, Pastore tedesco e Alano⁶. Le forme cliniche sono per lo più a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC), oculare e respiratorio. I segni clinici variano con la localizzazione; l'apparato respiratorio è coinvolto in più dell'80% dei casi (gatto), con scolo nasale cronico, mucopurulento, emorragico o sieroso, non responsivo agli antibiotici, talvolta con masse di tipo polipoide. Inoltre si ha deformazione del piano nasale, distruzione dei turbinati, lesioni ulcerative o proliferative orali e linfadenopatia regionale. Nei casi d'interessamento del SNC si osserva depressione, atassia, convulsioni, paresi e cecità. A livello oculare sono coinvolti retina, corioide e nervo ottico con corioretinite, uveite e neurite ottica. Di solito il progredire della lesione verso i segmenti oculari anteriori è associato a peggioramento della prognosi, con possibilità di perdita definitiva della vista⁷. Nel 45% dei casi si hanno lesioni cutanee di aspetto nodulare o cistico, con gemizio di essudato purulento. Una forma più rara si manifesta con anoressia, linfadenopatia periferica, lisi ossea ed insufficienza renale. La diagnosi si effettua dimostrando la presenza delle spore con esame citologico o istologico ed isolando il fungo. I criptococchi si possono colorare con le colorazioni del tipo Romanowsky, ma anche con il Nuovo Blu di Metilene, inchiostro di China e la colorazione di Gram. Nei preparati istologici si possono evidenziare mediante ematossilina-eosina, colorazione di Schiff (PAS), Gomori, Masson-Fontana e mucicarminio di Mayer^{8,9}. Si possono isolare *Cryptococcus* spp da colture provenienti da essudati, fluido cerebro-spinale, liquido sinoviale e urine: vengono coltivati in Agar Sabouraud, privo di cicloeximide, alla temperatura di 37°C e la loro crescita può avvenire già dopo 48 ore, anche se talvolta appaiono solo dopo settimane¹. È indispensabile effettuare uno scrupoloso esame del sedimento urinario perché spesso i cani con criptococcosi hanno infezioni renali sub-cliniche ed eliminano criptococchi, i quali possono essere scambiati per goccioline lipidiche². La titolazione degli antigeni presenti nel siero, oltre che diagnostica, è utile nel monitoraggio della terapia e nella prognosi. Infatti la terapia della criptococcosi del cane di solito dura mesi, fino ad un anno: si sospende quando il titolo antigenico diventa inferiore ad 1 oppure quando diminuisce di almeno 32 volte dal valore iniziale, continuando comunque a monitorizzare periodicamente (ogni 6 mesi) il titolo, per evidenziare eventuali ricadute¹⁰. È in disuso l'Amfotericina B (AMB) (0.1-0.5 mg/kg IV tre volte a settimana), perché nefrotossica e poco pratica, mentre sono attualmente utilizzati il Chetoconazolo (10-20 mg/kg ogni 24 ore per os) e l'Itraconazolo (10 mg/kg ogni 12-24 ore). Nella meningite

criptococcica il farmaco di elezione è il Fluconazolo (2.5-10 mg/kg per os ogni 12-24 ore). La Flucitosina (50 mg/kg ogni 6 ore) è utilizzata eventualmente in associazione al Fluconazolo. La prevenzione si effettua limitando il contatto con aree ad alte concentrazioni di escrementi di piccione, specialmente se ombreggiate ed umide e pulendo con soluzioni di calce idrata diluita in acqua. Infine cani e gatti colpiti non sono diffusori del fungo nell'ambiente, che riesce a disperdersi solo mediante aerosol provenienti da feci essiccate².

CASO CLINICO

Cane meticcio femmina intera di 1 anno, peso 12 kg. Viveva in Sardegna, in appartamento, regolarmente vaccinato per le principali malattie infettive e sottoposto a profilassi per la filariosi cardio-polmonare. Veniva condotto dal veterinario perché i proprietari notavano che il cane zoppicava da alcuni giorni, era abbattuto e si alimentava malvolentieri, inoltre erano comparse delle lesioni sulle zampe, dalle quali gemeva un materiale gelatinoso, giallastro. Alla visita clinica si rilevava ipertermia, 40.3 °C e lesioni fistolose nella mano, con essudato purulento, compatibili con lesioni da corpo estraneo (ariste di graminacee) molto frequenti nell'area dove il cane vive, nel periodo in cui le lesioni si evidenziavano. Si decideva di iniziare una terapia antibiotica sistemica a base di Amoxicillina-Acido Clavulanico, 12.5 mg/kg ogni 12 ore per os (Synulox[®], Pfizer) per 10 giorni e disinfezioni locali a base di clorexidina 0.5% (Clorxyderm spot gel[®], ICF). Nei sette giorni successivi comparivano nuove lesioni cutanee con tragitti fistolosi, localizzate sempre nelle porzioni distali degli arti e una lesione essudativa e fistolizzata nella regione zigomatica destra, lateralmente al piano nasale, della grandezza di circa un centimetro, che interessava anche il margine palpebrale inferiore. Veniva nuovamente sottoposto a visita clinica in cui si rilevava l'assenza di risposta alla terapia antibiotica: il cane permaneva ormai in decubito costante con ipertermia e anoressia. Dalle fistole gemeva un essudato purulento, i linfonodi erano reattivi e alla palpazione del gomito, in corrispondenza di una fistola, si percepiva la presenza di un flemmone; analoghe lesioni fistolose e suppurative interessavano il garretto, la regione del carpo e le dita (Figg. 1-2). Si eseguivano radiografie in corrispondenza delle lesioni agli arti tramite le quali era possibile evidenziare: a livello dell'olecrano dell'ulna destra, aree di osteolisi, con marcata distruzione ossea (Fig. 3 a); un'area di osteolisi tarlata e di reazione periosteale a livello della metafisi distale del radio sinistro (Fig. 3 b); osteolisi del V metacarpo destro (Fig. 3 c); infine interessamento dell'area epifisi-metafisaria distale della tibia destra con marcata osteolisi e reazione periosteale (Fig. 3 d).

Il quadro clinico-radiologico era compatibile con una diagnosi di osteomielite multifocale o un tumore multicentrico, primario o metastatico. Venivano eseguiti esami di routine ematologici e delle urine i cui risultati sono riassunti nelle Tabelle 1-2-3-4. La leucocitosi neutrofilica, la sideremia, l'aspetto del tracciato elettroforetico e gli esami biochimici suggerivano uno stato infiammatorio acuto a presunta eziologia infettiva.



FIGURA 1 - Abbattimento del sensorio, decubito e lesioni cutanee suppurative multiple.



FIGURA 2 - Lesione suppurativa con tragitto fistoloso nella regione del garretto: evidente tumefazione ed arrossamento.



Figura 3a



Figura 3b



Figura 3c



Figura 3d

FIGURA 3 - Radiogrammi eseguiti al momento della I visita.
 a) Ulna dx, sommità dell'olecrano: si evidenzia osteolisi.
 b) Radio sx distale: lisi ossea (tarlatura) e reazione periostale.
 c) V metacarpo dx: osteolisi marcata della parte prossimale.
 d) Tibia distale dx: osteolisi evidente e reazione periostale.

L'essudato era raccolto in profondità con tamponi sterili per l'esecuzione di un esame batteriologico e micologico e si allestivano inoltre dei vetrini per esame citologico, colorati con Diff Quick® (Dade Behring). Quest'ultimo evidenziava la presenza di numerosi granulociti neutrofili degenerati, a volte macrofagi attivati, linfociti, plasmacellule e qualche granulocita eosinofilo (Fig. 4). Erano inoltre osservabili numerosi organismi delle dimensioni di circa 15-20 µm, caratterizzati da un alone periferico non colorato e da un nucleo basofilo centrale, rapportabili a criptococchi (Fig. 5). Veniva quindi formulata la diagnosi citologica di flogosi purulenta sostenuta da criptococchi. L'esame batteriologico non evidenziava alcuna crescita batterica, mentre quello micologico risultava positivo per *Cryptococcus neoformans*, confermando l'esame citologico.

Veniva eseguito uno screening sul siero del cane con ricerca dell'antigene ed eventuale titolazione: il risultato era positivo per *Cryptococcus neoformans* con titolo 1:6250. Sangue ed aspirati linfonodali erano processati mediante Polymerase Chain Reaction (PCR) per la ricerca di *Leish-*

mania infantum, *Ehrlichia (Anaplasma) phagocytophila* (CGE o ehrlichiosi granulocitaria canina) e *E. canis* (ehrlichiosi monocitaria) quali possibili agenti eziologici predisponenti per la manifestazione clinica della criptococcosi, con esito negativo. La diagnosi era perciò di osteomielite multifocale primaria da *Cryptococcus neoformans*. Si instaurava una terapia antifungina a base di Itraconazolo (Sporanox®, Janssen) (10 mg/kg ogni 24 ore per os), terapia antinfiammatoria con Carprofen (Rimadyl®, Pfizer), 4 mg/kg per os ogni 24 ore per 15 giorni e fluidoterapia. La risposta alla terapia si aveva dopo pochi giorni, con calo della temperatura verso valori fisiologici e ripresa dell'appetito. Dopo 21 giorni il cane era in grado di rialzarsi, nonostante l'atrofia muscolare marcata.

Dopo circa un mese di terapia si osservava la comparsa improvvisa di uveite bilaterale con edema corneale e perdita della funzione visiva. Il cane mostrava inoltre sordità quasi completa, difficoltà nella deambulazione e testa ruotata, ma non si evidenziavano altri sintomi neurologici. Le lesioni cutanee miglioravano progressivamente e veniva

Tabella 1
Esame emocromocitometrico*

Parametro	Valore	Unità	Valori normali	Tipo Cellulare	Valore	Unità	Valori normali
RBC	5,3	$\times 10^6/\mu\text{L}$	5,90-8,10	Neu. Segm	28,24	$\times 10^3/\mu\text{L}$	3,80-8,80
WBC	35,3	$\times 10^3/\mu\text{L}$	6,2-14,0	Neu. Banda	1,05	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0-0,3
Hgb	12,4	g/dL	14,0-19,5	Linfociti	1,412	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,3-4,1
Hct	38,9	%	38,6-54,5	Monociti	2,118	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,2-0,75
MCV	73,3	fL	61,0-72,0	Eosinofili	0,35	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,15-1,10
MCH	23,3	pg	22,0-26,0	Basofili	0	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0-0,1
MCHC	31,8	%	34,0-38,0				
PLT	629	$\times 10^3/\mu\text{L}$	160-440				
MPV	9,7	fL	9,6-18,0				

* in neretto i valori alterati

Tabella 2
Profilo biochimico

Parametro	Valore	Intervallo di rif.	Parametro	Valore	Intervallo di rif.
CPK (UI/L)	789	40-150	Glucosio (mg/dL)	104	75-115
AST (UI/L)	70	15-40	Calcio (mg/dL)	9,3	9,6-11,7
ALT (UI/L)	24	15-65	Calcio corr. (mg/dL)	11,3	9,6-11,7
ALP (UI/L)	774	20-120	Fosforo (mg/dL)	6,4	2,5-5,3
GGT (UI/L)	7,9	2,0-8,0	Magnesio (mg/dL)	0,65	0,64-0,97
Colinesterasi (UI/L)	2448	3350-6550	Sodio (mEq/L)	143	140-150
Bilirubina tot. (mg/dL)	0,15	0,15-0,28	Potassio (mEq/L)	5,3	3,9-4,8
Proteine tot. (g/dL)	5,8	5,7-7,4	Rapporto Na/K	27,1	>30
Albumine (g/dL)	1,5	2,6-3,8	Cloro (mEq/L)	109	107-115
Globuline (g/dL)	4,3	2,6-4,0	Cloro corr. (mEq/L)	111,1	107-115
Rapporto A:G	0,35	0,7-1,2	HCO_3 (mEq/L)	12,6	15,8-22,3
Colesterolo (mg/dL)	298	120-300	Divario anionico	27	14,5-24,0
Trigliceridi (mg/dL)	70	30-85	Ferro tot. ($\mu\text{g/dL}$)	77	81-220
Amilasi (UI/L)	816	350-900	UIBC ($\mu\text{g/dL}$)	146	150-300
Lipasi (UI/L)	65	120-630	TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	223	270-460
Urea (mg/dL)	20	18-43	Saturazione (%)	34,5	25-52
Creatinina (mg/dL)	0,47	0,70-1,30	Prot. C reattiva (mg/dL)	6,26	0,0-0,15

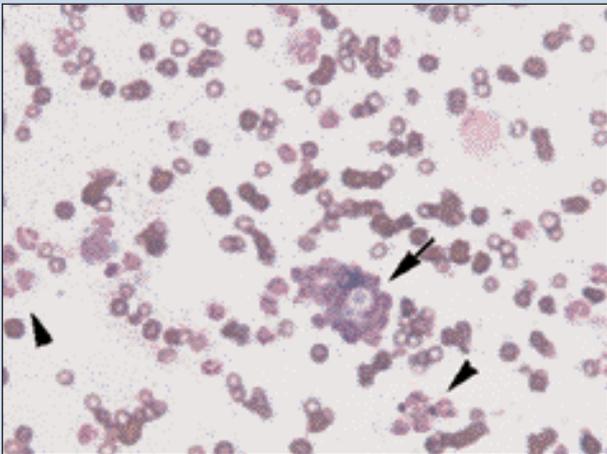


FIGURA 4 - Esame citologico: si osservano numerosi granulociti neutrofilici degenerati (testa di freccia) e *Cryptococcus neoformans* (freccia) circondati da neutrofilici; medio ingrandimento (Diff Quick).

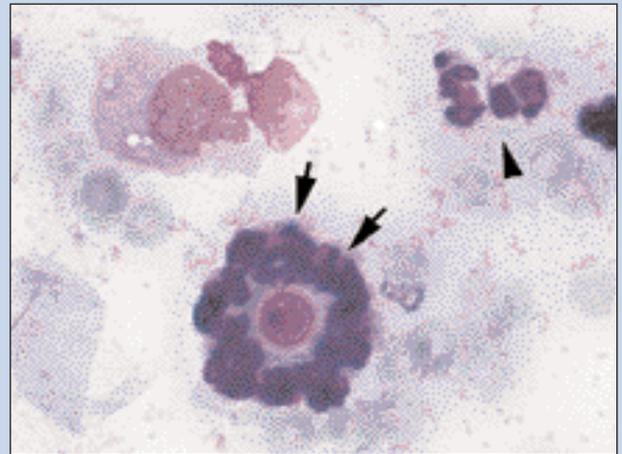


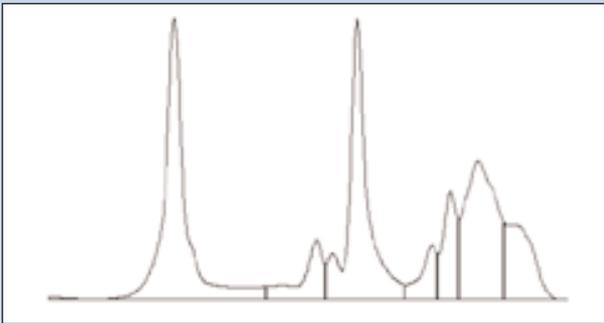
FIGURA 5 - Esame citologico: *Cryptococcus neoformans* (freccia) a forte ingrandimento. È evidente la spessa capsula non colorata che lo circonda. Sulla destra si osservano due granulociti neutrofilici degenerati (testa di freccia); (Diff Quick).

iniziata una terapia sintomatica locale per l'uveite con Atropina collirio (Atropina lux®, Allergan) (ogni 24 ore per 5 giorni), Piroxicam collirio (Flogostil®, Ceva Vetem), una pomata oftalmica a base di Cloramfenicolo, Tetraciclina e Colistina metansulfonato (Colbiocin®, Sifi) e Tobramicina in collirio (Tobral®, Alcon), a rotazione per 20 giorni. Si decideva, inoltre, di variare la terapia sistemica sostituendo l'Itraconazolo con il Fluconazolo (Diflucan®, Pfizer) 10 mg/kg per os ogni 24 ore somministrato con il pasto perché più specifico per le forme encefaliche ed ocula-

ri. Dopo 60 giorni di terapia sistemica veniva eseguita la titolazione di antigeni nel siero che era 1:5000 mentre dopo 120 giorni era di 1:1250, con normalizzazione del tracciato elettroforetico e nessuna alterazione delle transaminasi epatiche (ALT e AST) nonostante la terapia prolungata. Dopo 200 giorni il titolo risultava < 1:50 e al 9° mese (270 giorni) rimaneva invariato.

Veniva ritestato al 12° mese consecutivo di terapia ed il risultato era ancora diminuito, 1:10 e si decideva di sospendere la terapia sistemica e di monitorizzare ogni 6 me-

Tabella 3
Elettroforesi sierica



		Intervallo di rif.	
Proteine totali (g/dL)	5,8	5,7-7,4	(g/dL)
Albumina (%)	27,8	53,0-65,0	1,61
Globuline ALFA (%)	30,5	10,0-18,5	1,76
Globuline ALFA1 (%)	6,3	2,0-5,9	0,36
Globuline ALFA2 (%)	24,2	8,0-14,0	1,4
Globuline BETA (%)	32	14,0-22,0	1,85
Globuline BETA1 (%)	4,4	2,0-5,0	0,25
Globuline BETA2 (%)	7,1	3,0-9,0	0,41
Globuline BETA3 (%)	20,5	6,3-12,0	1,18
Globuline GAMMA (%)	9,7	6,0-15,0	0,56
Rapporto A/G	0,39		

Tabella 4
Esame delle urine

Es. Chimico - fisico Metodo di prelievo: minzione spontanea
 Colore: giallo paglierino
 Odore: normale
 Aspetto: lievemente torbido

Parametro	Risultati	Intervallo di riferimento
Osmolalità	1757	50-2700
Peso Specifico	1033	1001-1065
pH	7	5,5-7
Glucosio (mg/dL)	NEGATIVO	NEGATIVO
Chetoni (mg/dL)	NEGATIVO	NEGATIVO
Bilirubina (mg/dL)	NEGATIVO	NEGATIVO - 4,0 mg/dL
Sangue occulto - Hb e Mb	NEGATIVO	NEGATIVO
Proteine (mg/dL)	50	NEGATIVO - 50 mg/dL
Rapporto PU/CU	ND	

Es. sedimento

Parametro	Risultati	Intervallo di riferimento
WBC/hpf	1	0 - 3
RBC/hpf	0	0 - 3
Cilindri	ASSENTI	ASSENTI - RARI
Cristalli	PRESENTI	
Batteri	ASSENTI	ASSENTI
Cellule epiteliali	ASSENTI	

Altro: PRESENTI ALCUNI CRISTALLI DI STRUVITE



Figura 6a



Figura 6b



Figura 6c



Figura 6d

FIGURA 6 - Radiogrammi di controllo, fine terapia. Il paziente è clinicamente guarito ma sono visibili gli esiti dell'osteomielite.

- a) Ulna dx, sommità dell'olecrano: segni di rimaneggiamento osseo.
- b) Radio sx, epifisi distale: remissione parziale delle lesioni.
- c) V metacarpo dx: remissione parziale delle lesioni.
- d) Epifisi distale della tibia dx: deformità del profilo osseo.



FIGURA 7 - Aspetto attuale del cane: ripristino della postura quadrupedale e della deambulazione, risoluzione delle ferite cutanee e testa leggermente ruotata.

si il cane per evidenziare eventuali ricadute. Al termine della terapia non si evidenziavano alterazioni delle transaminasi epatiche (ALT e AST).

Le lesioni cutanee sono guarite, non si ha più dolorabilità, neanche alla palpazione, mentre radiologicamente sono visibili gli esiti dell'osteomielite con deformazione di alcuni segmenti ossei (Fig. 6 a-b-c-d). Il cane ha riacquisito l'udito, cammina, pur presentando una lieve zoppia a carico dell'arto posteriore sinistro (Fig. 7). Si alimenta regolarmente, ma permangono la testa ruotata e la cecità bilaterale nonostante la remissione dell'uveite; è evidente la perdita del riflesso pupillare, legata alle aderenze a livello irideo, stabilitesi nonostante la terapia, che impediscono anche di esaminare adeguatamente il fondo dell'occhio. Il ciclo estrale è regolare.

DISCUSSIONE

Cryptococcus neoformans raramente è chiamato in causa quale agente responsabile di lesioni ossee che spesso possono mimare tumori maligni: infatti, spesso si osservano estesa osteolisi e reazione periostale che possono riportare un quadro radiologico analogo ad un tumore primario o metastatico dell'osso. L'esame bioptico è indispensabile per discriminare queste due condizioni patologiche. L'identificazione degli organismi risulta fondamentale per un corretto e tempestivo approccio terapeutico. La terapia sistemica con il Fluconazolo si è rivelata la più responsiva con diminuzione sensibile del titolo antigenico, ben tolle-

rata anche per lunghi periodi, semplice da somministrare, anche se costosa.

Riteniamo questo caso importante perché ci ricorda di considerare *Cryptococcus neoformans* nella diagnosi differenziale delle osteomieliti e ci suggerisce che il trattamento con il Fluconazolo può davvero essere di aiuto in questi casi.

Ringraziamenti

Si ringraziano il Dott. Ugo Bonfanti per il contributo diagnostico, la Dott.ssa Antonella Vercelli ed il Dott. Tommaso Furlanello per i suggerimenti terapeutici, il Dott. Gianluigi Puddu per la consulenza oftalmologica. Un ringraziamento particolare va ai Dottori Paolo Fonti e Corrado Bellelli per la revisione dei reperti radiografici.

Parole chiave

Criptococcosi, osteomielite, cane, zoonosi, fluconazolo.

Key words

Cryptococcosis, osteomyelitis, dog, zoonosis, fluconazole.

Bibliografia

1. Van Cutsem J, Rochette F. Mycoses in domestic animals. Janssen Research Foundation, 1991, 172-173.
2. Jacobs GJ, Medleau L. Cryptococcosis. In: Greene CE: Infectious disease of the dog and cat. Saunders, Philadelphia, 1998, 383-390.
3. Singh N, Gayowsky T, Marino IR. Successful treatment of disseminated cryptococcosis in a liver transplant recipient with fluconazole and flucitosina, an all oral regimen. *Tspl Int.* 1998; 11: 63-65.
4. Gumbo T, Hakim Jg, Mielke J, et al. Cryptococcus myelitis: atypical presentation of a common infection. *Clinical Infectious Disease.* 2001; 32: 1235-1236.
5. Loftus PJ, Fung E, Roncaglia P et al. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science.* 2005 Feb 25; 307(5713): 1321-1324.
6. O'Brien CR, Krockenberger MB, Wigney DI et al. Retrospective study of feline and canine cryptococcosis in Australia from 1981 to 2001: 195 cases. *Med Mycol.* 2004; 42(5): 449-460.
7. Krohne SG. Canine systemic fungal infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 30(5): 1063-1090.
8. Reynolds CA, Perry JB, Kenneth SL. Canine and feline cryptococcosis. College of Veterinary Medicine, class 2003, University of Georgia, Athens.
9. Buracco P, Gallo MG. Localizzazione ossea apparentemente primaria di *Cryptococcus neoformans* in un cane. *Veterinaria.* 1988; 3: 99-105.
10. Malik R, Mc Petrie R, Wigney DI et al. A latex cryptococcal agglutination test for diagnosis and monitoring of therapy for cryptococcosis. *Aus Vet J.* 1996 Nov; 74(5): 358-364.