



## REZUMAT

**Cuvinte cheie:** *atopie, dermatită, diagnostic, tablou clinic, tratament, glucocorticoizi*

Teza de doctorat cu titlul „*Cercetări privind diagnosticul și tratamentul în dermatita atopică la câine*” se încadrează în contextul general al cercetărilor privind patologia dermatologică la câine.

Lucrarea are ca scop ilustrarea aspectelor de diagnostic clinic și tratament în dermatita atopică la câine, a celor paraclinice și complicațiilor bacteriene ce pot să apară.

Teza de doctorat însumează un număr de 232 pagini, fiind structurată în 15 capitole, în care sunt incluse un număr de 27 tabele, 215 figuri și fotografii color și 183 titluri bibliografice. Prima parte a lucrării, referitoare la stadiul actual al cunoașterii problematicei abordate, cuprinde introducerea și primele 8 capitole, iar partea a doua reprezintă rezultatele cercetărilor proprii, prezentate în 7 capitole, concluziile finale, recomandările și bibliografia consultată.

Dermatita atopică este o boală alergică, de tip inflamator și pruriginos ce apare în urma unei reacții de hipersensibilizare de tip I față de aeroalergeni banali din mediu. Ea poate fi (extrinsecă) sau nu (intrinsecă) însoțită de titruri crescute de IgE. Factorul declanșator îl reprezintă depășirea valorii de prag individuală ca urmare a însumării efectelor mai multor alergeni. Pe lângă cei aerieni, mai pot contribui alergenii alimentari, bacterieni, micotici sau parazitari.

Atopia la câine se poate manifesta pe de-o parte prin semne cutanate sau respiratorii (strănut, astm) dar și prin otită externă, conjunctivită, cheilită, piodermită recidivantă, malassezioză, semne digestive (flatulență, fecale moi, voma ocazională).

Există o serie de rase predispuse la dermatita atopică (Boxer, Chihuahua, Gordon Setter, Yorkshire Terrier, Shar Pei, West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Lhasa apso, Shih tzu, Dalmațian, Mops, Golden Retriever, Irish Setter, Labrador, Cocker, Schnauzer, Ciobănesc belgian, Ciobănesc german, Shiba Inu ) și acestea, împreună cu metișii lor, pot face boala mai frecvent sau forme mai grave (Scott, 2001).

Vârsta de debut poate fi între 6 luni și 7 ani cu o frecvență crescută pentru intervalul 1-3 ani. Otita externă poate fi singura manifestare a bolii la început, ceea ce îngreunează mult diagnosticul. La primele episoade atopia poate fi sezonieră (urmând să se cronicizeze pe





parcurs), caz în care debutul sau reacutizările ei se vor corela cu prezența alergenilor incriminați sau a unora nou adăugați.

Alergenii principali implicați în producerea dermatitei atopice sunt aeroalergenii care provoacă sistemul imun al organismului atât pe cale respiratorie cât și transcutanat. Rolul cel mai important revine acarienilor din praful de casă: *Dermatophagoides farinae* și *D. pteronissimus*, precum și *Euroglyphus maynei* (Solcan și col., 2003), urmați de polenuri (de graminee, platan, ambrozie, măslin, stejar, frasin, mesteacăn etc.), scuame umane și de pisică, spori de ciuperci (*Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.* etc.), acarienii de stocaj din alimentele industriale uscate, fecalele de insecte, particule vegetale și minerale diverse, gândacii de bucătărie (prin detritusurile componente care intră în compoziția prafului de casă), extractele de piretru din numeroase insecticide (Constantin, 2005). Au fost identificate și IgE față de antigene de *S. scabiei var. canis* (Solcan și col., 2003).

Din punct de vedere clinic, dermatita atopică se manifestă prin prurit, eritem, papule, alopecie autoindusă prin lins și grataj, pustule, escoriații, eroziuni, lichenificare, hiperpigmentare. Localizarea leziunilor este importantă în sensul că poate orienta clinicianul înspre un diagnostic de atopie, alergii alimentare sau alergii la saliva de purici. În mod obișnuit, primele zone afectate sunt cea axilară, de flexie a cotului, abdominală, inghinală, conchiile auriculare, zona periorbitală și capul în general, extremitățile membrelor uneori cu evoluție spre pododermatită și infecții unguale. Pentru diferențiere se vor considera zona dorso-lombară ca fiind afectată preponderent în alergiile la saliva de purici și cea perianală/subcodală în alergiile alimentare sau în dermatita atopică declanșată de alergeni alimentari.

Celulele cu rolul cel mai important în AD sunt celulele Langerhans și dendrocitele din derm (responsabile de procesarea și prezentarea antigenilor), limfocitele B (produc anticorpii reaginici), limfocitele T (produc citokine și stimulează secreția de anticorpi la nivelul limfocitelor B) și mastocitele (produc mediatori pro-inflamatorii) (Hill, 2001).

Mastocitele își exercită funcțiile prin sintetizarea și eliberarea de mediatori pro-inflamatorii (Hill, 2001). La câini, concentrațiile plasmatice de histamină sunt la fel sau chiar mai mici la pacienții atopici față de indivizii normali, dar concentrațiile din piele sunt întotdeauna mai mari. Mastocitele izolate de la câini atopici sunt mai sensibile decât cele de la cei normali, atât la stimulii imunologici cât și la cei non-imunologici (Marsella, 2001).

Limfocitele Th2 stimulează dezvoltarea mastocitelor, a eozinofilelor și producția de IgE și IgA. În leziunile cutanate din dermatita atopică acută sunt prezente limfocite Th de tip





CD3/CD4. Limfocitele Th CD4 sunt crescute în pielea lezionată a câinilor cu atopie față de pielea non-lezionată sau cea a indivizilor sănătoși (Marsella, 2001).

Defectele cu substrat genetic ce apar la nivelul barierei epidermice (mai ales cele ce vizează proteinele și lipidele structurale) sunt o condiție pentru asigurarea penetrării unor alergeni cu masă moleculară mare precum cei ai acarienilor din praful de casă sau polenurile (Schlotter, 2009).

Pe lângă rolul pe care limfocitele T îl joacă în declanșarea procesului inflamator la nivelul pielii, ele acționează și asupra barierei cutanate. IL-4, IL-13 și IFN $\gamma$  contribuie la inhibarea metabolismului filagrinei, loricrinei și involucrinei. IL-4 reduce rata de regenerare a funcției de barieră a pielii după ce aceasta a fost afectată. Citokinele produse de Th2 reduc producția de peptide antimicrobiene la nivelul pielii, mărind astfel predispoziția la infecții cutanate și deci la o alterare și mai severă.

Diagnosticul în dermatita atopică se realizează având în vedere: anamneza, examenele clinice și paraclinice și răspunsul terapeutic. Vor fi urmărite tipul de leziuni, localizarea acestora, gradul de extindere și severitatea lor (Jasmin, 2011). Este necesară excluderea tuturor afecțiunilor cu semne clinice asemănătoare sau care evoluează concomitent cu atopia. În funcție de istoricul și tabloul clinic cu care se prezintă un pacient la consultație, se vor exclude pe rând râia și piodermita, alergiile la purici și alergiile alimentare, disendocriniile (Jasmin, 2011).

Menținerea microbiotei normale a pielii este importantă întrucât aceasta asigură protecție față de infecții cu germeni potențial patogeni sau cu agenți comensali prin supracolonizare (Olivry, 2011; Scott, 2001). *S. pseudintermedius* este recunoscut acum ca fiind principalul colonizator și agent patogen al tegumentului la câine, predominând și la nivelul mucoaselor: olfactivă, bucală și zona anală (Bannoehr, 2009). Este agentul patogen cel mai des implicat în piodermite și otite la câine. De asemenea, produce o mare varietate de factori de virulență și de rezistență: enzime (coagulază, termonuclează, proteaze etc.), toxine (citotoxine, toxine exfoliative, enterotoxine) și proteine de suprafață (Futagawa-Saito, 2004, 2009; Gomez, 2014). Unele tulpini sunt și producătoare de biofilm (Futagawa-Saito, 2009).

Tratamentul poate fi cel specific, prin desensibilizare, sau cel medicamentos, sistemic sau/și local. În acest scop pot fi utilizați glucocorticoizii cu administrare sistemică sau topică, antihistaminicele, suplimentele de acizi grași esențiali și cele vitamino-minerale. Toate acestea pot contribui la reglarea sintezei de mediatori proinflamatori (prostaglandine, leucotriene), inhibarea activării limfocitelor și a eliberării de citokine, prevenirea alterării structurale și funcționale a filmului lipidic al pielii. Ciclosporina A, imunosupresor selectiv cu rol





antiinflamator și antipruriginos, este o altă variantă ce și-a dovedit eficacitatea în dermatita atopică a câinelui și studiile arată că este eficientă în mai mult de 80% din cazuri (Marsella, 2001).

## Rezultate proprii

### Aspecte epidemiologice în dermatita atopică la câine

Cercetările epidemiologice s-au realizat pe un număr de 6998 câini (34 de rase cu 9 reprezentanți sau mai mult, metiși și rase mai slab reprezentate) cu diferite boli, înregistrați la Clinica Medicală, în perioada 2008 – 2015.

Din totalul câinilor cu afecțiunilor dermatologice (8.9% din populația totală) cele cu substrat alergic au ocupat cea mai mare proporție (67.7%). Dintre dermatitele alergice întâlnite (atopie, alergie la purici, alergie alimentară) cea atopică ocupă cea mai mare proporție (59.9% ).

Cele mai multe cazuri de atopie la câine au fost înregistrate în anul 2010, excesiv ploios conform statisticilor meteorologice în timp ce anii 2011, 2012 și 2013 au fost secetoși (182).

În ceea ce privește distribuția cazurilor pe sezoane, cele mai multe au fost înregistrate în lunile iunie-august iar cele mai puține în lunile de primăvară. Aceste date corespund cu perioadele de vegetație și înflorire, respectiv polenizare, ale plantelor din țara noastră (Hodișan, 2008).

Majoritatea pacienților au fost metiși (26.6%) sau din rasa Pekinez (11.6%). Unele rase mai susceptibile față de bolile dermatologice au avut o pondere mai mică: Ciobănesc german 9.7 %, Labrador 3.4 %, WHWT 1.5 %, Bulldog 1.4 %, Shar Pei 1.4 %.

Procentul ocupat de afecțiunile cutanate în cadrul raselor a fost surprinzător pentru unele dintre ele: WHWT 40.5 %, Pittbull 36.8 %, Bullterrier 33.3 %, Shar Pei 30.2 %.

Din totalul cazurilor de dermatite diverse, din cadrul rasei, atopia a avut cea mai mare pondere la Collie, Setter, Schnauzer, Fox Terrier, WHWT, Shar Pei, Tekel, Pittbull.

Din grupul de câini studiat 3.6% din cazuri au fost de dermatită atopică, repartizate pe rase astfel: metiși 18.8 %, WHWT 11.8 %, Ciobănesc german 9.4 %, Pekinez 8.6 %, Labrador 6.6 %.

Distribuția pe vârste a cazurilor de dermatită atopică ilustrează faptul că cel mai adesea boala debutează la câini cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani (42.9%), dar poate să apară de la 6 luni până la 8 ani.

### Diagnosticul clinic în dermatita atopică la câine





Studiul clinic a cuprins 140 de pacienți din care 62,2% femele și 37.8% masculi. Ca mediu de viață, 10% din câini proveneau din mediul rural în timp ce majoritatea de 90% a aparținut mediului urban. Aproape 60% din stăteau în casă, ieșind afară doar pentru câteva plimbări pe zi. Restul de 40.7% erau câini care stăteau preponderent sau numai afară.

În ceea ce privește eventualele afecțiuni sau semne non-dermatologice care au fost întâlnite la pacienții luați în studiu, am constatat că 25% din câini manifestau flatulență, 5.7% vomă ocazională iar 30.7% aveau ganglionii poplitei și/sau cei submandibulari ușor măriți în volum. La 18.3% din femele am constatat că semnele cutanate au debutat concomitent sau la scurt timp după perioada de călduri (6 cazuri), fătare (4 cazuri) sau episoade de lactație falsă (6 cazuri).

Toți câinii au primit hrană comercială mixtă, de obicei pe bază de carne de pui sau pui în amestec cu pește. Aproximativ 15% din câini primeau deja o dietă hipoalergenică atunci când s-au prezentat la consult. Proprietarii au schimbat alimentația la 20% din pacienți, după debutul dermatitei atopice, cu scopul de a îmbunătăți simptomatologia cutanată. Hrană gătită în casă au primit 55.7% din câini.

Câinii cu dermatită atopică studiați au manifestat simptome cu caracter sezonier pentru perioada primăvară-vară în proporție de 54.2%, iar pentru perioada toamnă-iarnă în proporție de 10.7%. Restul pacienților fie prezentau simptome cu exprimare pe toată perioada anului, fie erau la primul episod de boală iar caracterul sezonier sau permanent nu putea fi precizat.

De parazitarea externă a fost făcută corespunzător și periodic doar la 35.8% din pacienți, la restul fiind fie depășită ca termen de eficiență (34.2%), fie lipsă (30%).

La cazurile luate în studiu, dermatita atopică a debutat în 60% din cazuri cu prurit și în 40% cu otită externă. Ca simptome asociate am întâlnit cheilita la 10.7% din câini, conjunctivita la 24.2%, strănutări frecvente la 2.8% și manifestări astmatiforme la 1.4%.

Majoritatea pacienților au prezentat o formă incipientă de atopie (7% aveau doar eritem și papule), doar 23.5% având leziuni secundare de cronicizare precum hiperpigmentarea, 20% lichenificarea și 21.4% colorarea în roșu a blănii pe zonele linse insistent. Leziunile datorate gratajului au fost reprezentate în mare parte de escoriații (43.5 %), dar eroziunile (4.2 %) și plăgile au fost și ele prezente (5%). Seboreea a fost întâlnită la 30% din cazuri.

În ceea ce privește localizarea leziunilor, zona abdominală a fost afectată în proporție de 79%, cu leziuni secundare în 20.7% din cazuri. Zona cervicală ventrală și cea pectorală au fost afectate în proporție de 34.2%, respectiv 27.8%.





Zona internă a coapselor a fost afectată în proporție de peste 70%, prezentând atât leziuni primare cât și secundare, acestea continuându-se uneori pe jarete până la nivelul labuțelor posterioare sau/și pe partea posterioară a coapselor în 12.8% din cazuri.

Zona inghinală a fost afectată în proporție de 65%, leziunile prezente determinând în unele cazuri afectarea organelor genitale: hiperpigmentare, lichenificare, fisuri, suprainfecții bacteriene sau levurice favorizate de pliurile ce mențin umezeala și produc microleziuni de frecare.

Lăbuțele anterioare au fost afectate în proporție de 37.8%, mai frecvent decât cele posterioare (35.7%). De asemenea, au fost observate leziuni interdigitale și chiar unguale, produse de suprainfecții bacteriene sau/și levurice.

În acest studiu, 22% din câini au prezentat alopecie și eritem periorbital, însoțit uneori de hiperpigmentare. Din pacienții studiați, 24.2% au avut leziuni pe față, în alte zone decât periorbital, pe conchiile sau buze.

La câinii din rasa Ciobănesc german și la metișii acestora s-au observat: o incidență crescută a erupției papulare în zona dorso-lombară și o constanță în localizarea leziunilor în zona cervicală ventrală.

Alopecia periorbitală și eritemul însoțit de erupție papulară pe fața internă a conchiei auriculare au fost întâlnite în special la Labradori iar otita externă la toate rasele, cu severitate mai mare la WHWT, unde canalul auditiv extern era complet blocat cu secreții și țesut inflammat, la toți câinii examinați.

La rasa WHWT cel mai important aspect observat a fost afectarea tuturor zonelor ventrale ale corpului și o evoluție rapidă de la eritem și alopecie la hiperpigmentare, paracheratoză și suprainfecție bacteriană (*Pseudomonas spp.*) și levurică (*Malassezia spp.*).

#### Aspecte paraclinice în dermatita atopică la câine

Din cei 15 câini pentru care s-au făcut analize de sânge, la 6 s-au observat valori scăzute pentru Ca iar la 4 dintre aceștia acestea s-au corelat cu valori scăzute și pentru proteinele totale. Hemoleucograma a evidențiat ușoară anemie, macrocitoză, monocite active, hemoglobină scăzută sau hemoconcentrație.

La 7 din 15 cazuri s-au observat semne specifice unui proces inflamator. Limfopenia și eozinofilia asociate cu neutrofilie și deviația spre stânga a indicelui lui Arneth indică o puternică reacție corticoidă, cu stres sistemic și debutul unei infecții (podermită superficială).

#### Complicații bacteriene în dermatita atopică la câine







Au fost izolate 60 de tulpini bacteriene (50 *S. pseudintermedius*: 20 metilino-sensibile din România - MSSP-RO, 20 metilino-sensibile din Anglia - MSSP-UK, 10 metilino-sensibile din Anglia - MRSP-UK; 10 stafilococi coagulazo-negativi din Anglia - CoNS-UK) de la câini cu dermatită atopică din România și Anglia. S-a investigat sensibilitatea față de 12 substanțe antimicrobiene și prezența unor gene de rezistență (*mecA*, *mup*, *fusB*, *fusC*, *fusD*), a unor gene care codifică prezența pompelor de eflux implicate în rezistența la antiseptice (*smr*, *qac A/B*), a unor gene de virulență (*lukS*, *lukF*, *siet*, *sec<sub>canine</sub>*, *expA*) și a unor gene care codifică proteine formatoare de biofilm (*icaA*, *icaD*, *bap*).

MSSP-RO au exprimat procente de rezistență ridicate la un număr mai mare de substanțe față de MSSP-UK (printre care gentamicină și cloramfenicol) dar susceptibilitate pentru ampicilină, tiparul lor fiind comparabil mai degrabă cu cel observat la MRSP-UK. În cazul MRSP-UK am observat procente ridicate de rezistență pentru ampicilină – 70%, acid fusidic – 45% și tetraciclină – 30% dar pentru celelalte antibiotice tendința a fost mai degrabă spre sensibilitate.

Leucocidinele, *lukS* și *lukF* au fost cele mai răspândite gene de virulență: 100% la MRSP-UK față de 95% la MSSP-RO și MSSP-UK. Expresia acestor gene și toxinele produse consecutiv pot avea un rol important în patogenizarea piodermitelor. Noi am identificat doar 4 gene de virulență la MRSP-UK (*lukS*, *lukF*, *siet*, *expA*). Gena *siet* codifică o toxină exfoliativă ce nu pare să aibă efect în plan clinic (Bannoehr, 2012). Ea a mai fost identificată doar ca factor contributor în impetigo la câine (Masayuki, 2009).

Gena *sec<sub>canine</sub>* a fost identificată la 30 % din MSSP-RO și 15 % din MSSP-UK iar gena *expA* la 20 % din MSSP-RO și la 10 % din MSSP-UK.

În ceea ce privește genele de rezistență, tulpinile pozitive cele față de acidul fusidic (la 21% din tulpini) au manifestat și rezistență fenotipică. A fost identificat un MSSP-RO cu gena *qacA/B* și un MRSP-UK cu *qac A/B* și *smr*. La CoNS-UK am găsit 60% tulpini cu gena *qac A/B*. Am identificat gena pentru rezistență față de mupirocin doar la 3 tulpini CoNS-UK și nu s-au făcut testări fenotipice.

### Tratamentul simptomatic în dermatita atopică la câine

Din grupul de câini studiat, 104 pacienți cu dermatită atopică au fost tratați conform unei scheme terapeutice adaptate fiecăruia. Tratamentul s-a bazat pe administrarea de glucocorticoizi, antihistaminice, acizi grași esențiali, vitamine, minerale, protectoare hepatice, probiotice, șampoane medicamentate, soluții otice medicamentate, antiparazitare externe, antibiotice, antifungice și diete alimentare.





Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



Toți pacienții au primit prednison, comprimate de 5mg. Doza a variat între 0.5 mg/kg pe zi și 0.75 mg/kg pe zi, cu administrare timp de 4 până la 14 zile, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și de răspunsul terapeutic. După 1-2 săptămâni de tratament doza de prednison a fost înjumătățită, 0.3-0.25 mg/kg pe zi, timp de încă 2 săptămâni. La pacienții care au revenit la timp pentru recontrol, și în funcție de evoluția bolii, tratamentul a fost continuat pentru încă 1-4 săptămâni.

Tratamentul cu glucocorticoizi a urmărit în principal reducerea pruritului și a inflamației locale. Pentru a putea reduce doza de prednison mai repede și mai mult decât în cazul monoterapiei, am administrat și antihistaminice de tip H1 la 102 pacienți: 68.6% clemastină, 17.6% cetirizină și 13.7% desloratadină. Majoritatea au fost administrate sub formă de comprimate, dar cetirizina și sub formă de sirop, ceea ce a permis dozarea mai precisă.

Toți pacienții au răspuns pozitiv, cu reducerea pruritului în decurs de 1-2 zile de la prima administrare, cu aproximativ 75%. În ceea ce privește antihistaminicele, cele mai bune rezultate au fost observate în cazul utilizării clemastinei, iar pe locul doi s-a situat cetirizina. La unii pacienți a fost chiar posibilă retragerea dozei de prednison după 3-4 săptămâni și ameliorarea tabloului clinic doar continuând cu antihistaminicul.

Adițional s-a intervenit cu șampoane medicamentate cu clorhedixină 4% la 56.7 % din pacienți. Acesta a redus semnificativ pruritul, încărcătura bacteriană și levurică și particulele de alergeni de pe piele și din învelișul pilos.

Pentru a exclude ectoparazițele, la 37.5% din pacienți s-a recomandat efectuarea unei deparazitări externe astfel: 10.2% au primit combinația imidacloprid+permetrină, 51.2% imidacloprid+moxidectin, 23% selamectină, 10,2% afoxolan și 5% fipronil.

Schema terapeutică a fost completată cu acizi grași esențiali, complexe vitamino-minerale iar la 13.4% din pacienții tratați li s-a administrat și vitamina D<sub>3</sub>, sub formă de picături orale.

