



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



DIPOSDRU

Digitally signed  
by Liviu-Dan  
Miron

Date:  
2016.09.28  
10:24:38 +03'00'

**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI  
MEDICINĂ VETERINARĂ**

**„ION IONESCU DE LA BRAD” IAȘI**

***FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ***

***DOMENIUL: MEDICINĂ VETERINARĂ***

***SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ***

***Școala doctorală de medicină veterinară***

Doctorand,

**DULMAN Ozana Maria**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

Coordonator științific,

**Prof. univ. dr. Gheorghe SOLCAN**

**- IAȘI 2016 -**



UNIVERSITY OF AGRICULTURAL SCIENCES AND  
VETERINARY MEDICINE  
“ION IONESCU DE LA BRAD” IAȘI  
*VETERINARY MEDICINE FACULTY*  
*DOMAIN: VETERINARY MEDICINE*  
*SPECIALIZATION: SEMIOLOGY AND MEDICAL PATHOLOGY*  
*Doctoral school of veterinary medicine*

PhD student,  
**DULMAN Ozana Maria**

# DOCTORAL THESIS

Scientific coordinator,  
**Prof. Gheorghe SOLCAN, PhD**

**- IAȘI 2016 -**



### **Investește în oameni!**

Proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007 – 2013

Axa prioritară: 1. „Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”

Domeniul major de intervenție: 1.5 „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”

Titlul proiectului: „Programe doctorale si postdoctorale pentru promovarea excelentei in cercetare, dezvoltare si inovare in domeniile prioritare – agronomic si medical veterinar, ale societatii bazate pe cunoastere”

Beneficiar: UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI MEDICINĂ VETERINARĂ CLUJ-NAPOCA

ID Proiect: 132765

Cod contract: POSDRU/159/1.5/S/132765

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## ***CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ÎN DERMATITA ATOPICĂ LA CÂINE***

Coordonator științific,

Prof. univ. dr. Gheorghe SOLCAN

Doctorand,

DULMAN Ozana Maria

**- IAȘI 2016 -**



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



## **Invest in people!**

Project co-financed by European Social Fund, through Sectorial Operational Program Human Resources Development 2007 - 2013

Priority axis: **1. „Vocational education and training in support of economic growth and development of knowledge based society”**

Major field of intervention: **1.5 „Doctoral programs and postdoctoral research support”**

Project title: **„Doctorale and postdoctorale programs to promote excellence in research, development and innovation in the priority areas - agronomic and veterinary medical, of the knowledge-based society”.**

Beneficiary: **UNIVERSITY Of AGRICULTURAL SCIENCES and VETERINARY MEDICINE CLUJ-NAPOCA**

ID Poject: **132765**

Contract code: **POSDRU/159/1.5/S/132765**

# **DOCTORAL THESIS**

## ***RESEARCH REGARDING THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CANINE ATOPIC DERMATITIS***

Scientific coordinator,

Prof. Gheorghe SOLCAN, PhD

PhD student,

DULMAN Ozana Maria

**- IAȘI 2016**

## CUPRINS

|                                                                                                                    | pag. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>INTRODUCERE</b>                                                                                                 | 21   |
| <b>REZUMAT</b>                                                                                                     | 25   |
| <b>PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII</b>                                                                              | 41   |
| <b>CAPITOLUL I Etiologie și epidemiologie</b>                                                                      | 42   |
| <b>CAPITOLUL II Patogeneză</b>                                                                                     | 50   |
| <b>CAPITOLUL III Tablou clinic</b>                                                                                 | 57   |
| <b>CAPITOLUL IV Aspecte histopatologice</b>                                                                        | 59   |
| <b>CAPITOLUL V Diagnostic</b>                                                                                      | 62   |
| <b>CAPITOLUL VI Diagnostic diferențial</b>                                                                         | 66   |
| <b>CAPITOLUL VII Complicații bacteriene</b>                                                                        | 69   |
| <b>CAPITOLUL VIII Tratament</b>                                                                                    | 72   |
| <br>                                                                                                               |      |
| <b>PARTEA A II-A – CONTRIBUȚII PROPRII</b>                                                                         | 78   |
| <b>CAPITOLUL IX Scopul și obiectivele cercetării</b>                                                               | 79   |
| <b>CAPITOLUL X Caracterizarea cadrului natural/organizatoric/instituțional în care s-au desfășurat cercetările</b> | 80   |
| <b>CAPITOLUL XI Aspecte epidemiologice</b>                                                                         | 81   |
| <b>CAPITOLUL XII Diagnosticul clinic</b>                                                                           | 97   |
| XII.1. Material și metodă                                                                                          | 97   |
| XII.2. Rezultate și discuții                                                                                       | 104  |
| XII.3. Particularități lezionale pe rase                                                                           | 135  |
| XII.4. Aspecte de diagnostic diferențial                                                                           | 145  |
| <b>CAPITOLUL XIII Aspecte paraclinice</b>                                                                          | 162  |
| XIII.1. Material și metodă                                                                                         | 162  |
| XIII.2. Rezultate și discuții                                                                                      | 163  |
| <b>CAPITOLUL XIV Complicații bacteriene</b>                                                                        | 168  |
| XIV.1. Material și metodă                                                                                          | 168  |
| XIV.2. Rezultate și discuții                                                                                       | 177  |
| <b>CAPITOLUL XV Tratament simptomatic</b>                                                                          | 191  |
| <b>CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI</b>                                                                                    | 209  |
| <b>LISTA PUBLICAȚIILOR</b>                                                                                         | 215  |
| <b>BIBLIOGRAFIE</b>                                                                                                | 216  |

## TABLE OF CONTENTS

|                                                                                         | pag. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                     | 21   |
| <b>ABSTRACT</b>                                                                         | 25   |
| <b>PART I - STATE OF THE ART ON THE KNOWLEDGE</b>                                       | 41   |
| <b>CHAPTER I Etiology and epidemiology</b>                                              | 42   |
| <b>CHAPTER II Pathogenesys</b>                                                          | 50   |
| <b>CHAPTER III Clinical manifestations</b>                                              | 57   |
| <b>CHAPTER IV Histopathology aspects</b>                                                | 59   |
| <b>CHAPTER V Diagnostics</b>                                                            | 62   |
| <b>CHAPTER VI Differential diagnostic</b>                                               | 66   |
| <b>CHAPTER VII Pyoderma</b>                                                             | 69   |
| <b>CHAPTER VIII Treatment</b>                                                           | 72   |
| <br>                                                                                    |      |
| <b>PART II – PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>                                                 | 78   |
| <b>CHAPTER IX Aim and objectives</b>                                                    | 79   |
| <b>CHAPTER X Characterizing the natural/organisational/institutional research frame</b> | 80   |
| <b>CHAPTER XI Epidemiological aspects</b>                                               | 81   |
| <b>CHAPTER XII Clinical diagnostics</b>                                                 | 97   |
| XII.1. Materials and method                                                             | 97   |
| XII.2. Results and disscusion                                                           | 104  |
| XII.3. Breed dependent phenotypes                                                       | 135  |
| XII.4. Differential diagnostics                                                         | 145  |
| <b>CHAPTER XIII Laboratory findings</b>                                                 | 162  |
| XIII.1. Materials and method                                                            | 162  |
| XIII.2. Results                                                                         | 163  |
| <b>CHAPTER XIV Pyoderma</b>                                                             | 168  |
| XIV.1. Materials and method                                                             | 168  |
| XIV.2. Results                                                                          | 177  |
| <b>CHAPTER XV Symptomatic treatment</b>                                                 | 191  |
| <b>CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS</b>                                                  | 209  |
| <b>PUBLICATION LIST</b>                                                                 | 215  |
| <b>REFERENCES</b>                                                                       | 216  |

## Listă tabele

|                                                                                                                                           | pag. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabelul 1 Reprezentarea raselor în populația canină luată în studiu                                                                       | 81   |
| Tabelul 2 Tipuri de boli dermatologice întâlnite                                                                                          | 84   |
| Tabelul 3 Distribuția pe ani a cazurilor de dermatită atopică la câine                                                                    | 85   |
| Tabelul 4 Distribuția pe sezoane a cazurilor de dermatită atopică la câine                                                                | 85   |
| Tabelul 5 Distribuția procentuală a câinilor cu afecțiuni dermatologice pe rase                                                           | 86   |
| Tabelul 6 Reprezentarea procentuală a cazurilor de dermatite alergice din cazurile cu afecțiuni dermatologice diverse, în funcție de rasă | 88   |
| Tabelul 7 Distribuția procentuală a cazurilor de dermatite alergice pe rase de câini                                                      | 92   |
| Tabelul 8 Distribuția pe rase a cazurilor de atopie la câine                                                                              | 93   |
| Tabelul 9 Vârsta la consult la pacienții atopici și vârsta la debut la cazurile de dermatite alergice                                     | 94   |
| Tabelul 10 Seturile de criterii pentru diagnostic (Favrot, 2010)                                                                          | 103  |
| Tabelul 11 Distribuția cazurilor în funcție de vârsta la consult și cea de debut a bolii                                                  | 104  |
| Tabelul 12 Valori obținute la testările serologice la câini cu dermatită atopică                                                          | 163  |
| Tabelul 13 Valori obținute la hemoleucogramă la câini cu dermatită atopică                                                                | 164  |
| Tabelul 14 Primerii utilizați pentru căutarea genelor de interes                                                                          | 174  |
| Tabelul 15 Rezultatele obținute în urma antibiogramelor efectuate pentru toate cele 60 de tulpini bacteriene                              | 180  |
| Tabelul 16 Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MSSP-RO                                          | 181  |
| Tabelul 17 Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MSSP-UK                                          | 182  |
| Tabelul 18 Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MRSP-UK                                          | 183  |
| Tabelul 19 Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență CoNS-UK                                          | 183  |
| Tabelul 20 Rezultate obținute în urma testărilor PCR pentru identificarea prezenței genelor de virulență și rezistență                    | 185  |

|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelul 21 Rezistența fenotipică la acid fusidic pentru tulpinile la care s-au identificat gene de rezistență pentru aceeași substanță | 186 |
| Tabelul 22 Rezultatele obținute în urma testării pentru producerea de biofilm                                                          | 187 |
| Tabelul 23 Rezultatele obținute în urma testării posibilității unor tulpini bacteriene de a se adapta la clorhexidină                  | 188 |
| Tabelul 24 Schemele de tratament utilizate pentru prednison, adaptate în funcție de pacient                                            | 191 |
| Tabelul 25 Dozele de antihistaminice recomandate de literatură (Scott, 2001)                                                           | 193 |
| Tabelul 26 Scheme săptămânale de tratament utilizate pentru combinația glucocorticoizi-antihistaminice (clemastină)                    | 194 |
| Tabelul 27 Ingredientele prezente în cele 12 diete comerciale utilizate                                                                | 200 |

## List of tables

|                                                                                                      | pag. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Table 1 Breed representation in the general canine population                                        | 81   |
| Table 2 Skin problems diagnosed in this study                                                        | 84   |
| Table 3 Canine atopic dermatitis cases distributed over the studied years                            | 85   |
| Table 4 Canine atopic dermatitis cases distributed over the seasons                                  | 85   |
| Table 5 Dogs with dermatological illnesses inside each breeds populations                            | 86   |
| Table 6 Dogs with different types of allergic dermatitis inside each breeds skin problems group      | 88   |
| Table 7 Dogs with different types of allergic dermatitis inside each breeds population               | 92   |
| Table 8 Dogs with atopic dermatitis inside each breeds population                                    | 93   |
| Table 9 Age on consult for the atopic dogs and onset age for all patients with allergic dermatitis   | 94   |
| Table 10 Diagnostic criteria (Favrot, 2010)                                                          | 103  |
| Table 11 Age on consult and onset age for the atopic dogs examined                                   | 104  |
| Table 12 Serological determinations for dogs with atopic dermatitis                                  | 163  |
| Table 13 CBC values for dogs with atopic dermatitis                                                  | 164  |
| Table 14 Primers used for PCR protocols                                                              | 174  |
| Table 15 Results following susceptibility tests for all 60 isolates                                  | 180  |
| Table 16 Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MSSP-RO   | 181  |
| Table 17 Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MSSP-UK   | 182  |
| Table 18 Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MRSP-UK   | 183  |
| Table 19 Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for CoNS-UK   | 183  |
| Table 20 Results following PCR for virulence and resistance genes distribution among all 60 isolates | 185  |
| Table 21 Fusidic acid phenotypic resistance for the isolates positive for resistance genes           | 186  |
| Table 22 Results following biofilm production testing                                                | 187  |



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



|                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Table 23 Results following adaptability testing for increasing concentrations of chlorhexidine  | 188 |
| Table 24 Treatment charts for prednison, adapted for different types of patients                | 191 |
| Table 25 Antihistamine dosage (Scott, 2001)                                                     | 193 |
| Table 26 Weekly treatment charts for the glucocorticoid-antihistamines combination (clemastine) | 194 |
| Table 27 Formulas for 12 hypoallergenic commercial diets                                        | 200 |



## Listă figuri

|                                                                                                                                                                       | pag. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Fig. 1 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatita atopică: hiperplazie, dermatită perivasculară, spongiotică, superficială. Colorația HE (Olivry, 2001) | 59   |
| Fig. 2 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatită atopică: aglomerare de celule Langerhans imediat sub stratul cornos. Colorația HE (Olivry, 2001)      | 60   |
| Fig. 3 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatită atopică: microabcese eozinofilice imediat sub stratul cornos. Colorația HE (Olivry, 2001)             | 61   |
| Fig. 4 Ponderea câinilor cu dermatită atopică din populația unei rase                                                                                                 | 83   |
| Fig. 5 Proporția câinilor cu atopie raportată în funcție de grupul de apartenență ales                                                                                | 83   |
| Fig. 6 Schemă de raportare a cazurilor de atopie la câine în funcție de rasă                                                                                          | 86   |
| Fig. 7 Reprezentarea grafică a raselor cu peste 10% câini cu afecțiuni dermatologice diverse                                                                          | 87   |
| Fig. 8 Fișă dermatologică pentru identificarea și localizarea leziunilor (Hnilica, 2011)                                                                              | 99   |
| Fig. 9 Localizarea primară a leziunilor în dermatita atopică (Hensel, 2015)                                                                                           | 103  |
| Fig. 10 Otită externă cronicizată la un câine WHWT cu atopie                                                                                                          | 106  |
| Fig. 11, 12 Otită externă la doi câini cu atopie din rasele Ciobănesc german și Airdale Terrier                                                                       | 107  |
| Fig. 13 Otită externă la un Ciobănesc german cu atopie                                                                                                                | 107  |
| Fig. 14 Cheilită la un câine WHWT cu atopie                                                                                                                           | 108  |
| Fig. 15 Cheilită la un Brac german cu atopie                                                                                                                          | 108  |
| Fig. 16 Conjunctivită la un cățel metis cu atopie                                                                                                                     | 109  |
| Fig. 17 Alopecie și eritem generalizate la un pacient cu dermatită atopică. Tendință spre hiperpigmentare                                                             | 109  |
| Fig. 18, 19 Alopecie circumscriasă în zona dorsală la doi pacienți atopici                                                                                            | 110  |
| Fig. 20 Alopecie dorsală difuză la un Ciobănesc german cu atopie                                                                                                      | 110  |
| Fig. 21, 22 Papule localizate pe abdomen la câini cu dermatită atopică                                                                                                | 111  |
| Fig. 23, 24 Pustule întregi și crustizate la câini cu dermatită atopică                                                                                               | 111  |
| Fig. 25 Hiperpigmentare la un Ciobănesc german cu atopie cronică                                                                                                      | 112  |
| Fig. 26, 27 Aspecte de hiperpigmentare și lichenificare severă în dermatita atopică                                                                                   | 112  |
| Fig. 28, 29 Colorarea în roșcat a blănței ca urmare a iritației și linsului insistent                                                                                 | 113  |
| Fig. 30, 31 Eroziuni și escoriații produse prin grataj                                                                                                                | 113  |

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 32 Reprezentarea procentuală a prezenței leziunilor la pacienții studiați                                             | 114 |
| Fig. 33, 34 Afectarea zonei axilare cu extindere spre antebraț în dermatita atopică                                        | 114 |
| Fig. 35, 36 Leziuni în zona axilară în dermatita atopică                                                                   | 115 |
| Fig. 37 Hiperpigmentare axilară la un câine Labrador                                                                       | 115 |
| Fig. 38, 39, 40 Aspecte din dermatita atopică – afectarea zonei abdominale                                                 | 116 |
| Fig. 41-44 Extinderea leziunilor din zona abdominală spre partea internă a coapselor                                       | 117 |
| Fig. 45 Pustule și cruste pe abdomen, cu extindere pe coapse, la un câine cu dermatită atopică                             | 118 |
| Fig. 46, 47 Afectarea zonei de flexie a cotului în atopie                                                                  | 118 |
| Fig. 48, 49 Afectarea zonei de flexie a cotului în atopie                                                                  | 119 |
| Fig. 50 Eritem pe fața internă a coapselor la un câine WHWT cu atopie                                                      | 119 |
| Fig. 51, 52 Leziuni pe fața internă a coapselor în atopie                                                                  | 120 |
| Fig. 53, 54 Afectarea zonei inghinale în dermatita atopică                                                                 | 120 |
| Fig. 55, 56 Afectarea zonei inghinale în dermatita atopică                                                                 | 121 |
| Fig. 57, 58 Alopecie autoindusă prin grataj localizată dorso-lombar în dermatita atopică                                   | 121 |
| Fig. 59, 60, 61 Afectarea zonei dorsale și dorso-lombare în atopie ca urmare a coexistenței cu alergia la saliva de purici | 122 |
| Fig. 62-65 Pododermatită, eritem și alopecie la nivelul lăbuțelor în dermatita atopică                                     | 123 |
| Fig. 66-69 Eritem, alopecie difuză și papule în zona cervicală ventrală și pectorală                                       | 124 |
| Fig. 70, 71 Eritem și alopecie în zona cervicală ventrală și pectorală la doi câini cu dermatită atopică                   | 125 |
| Fig. 72, 73 Eritem și alopecie la nivelul conchiilor auriculare                                                            | 125 |
| Fig. 74, 75 Eritem și papule la nivelul conchiilor auriculare                                                              | 126 |
| Fig. 76, 77 Eritem, cruste și lichenificare la nivelul conchiilor auriculare                                               | 126 |
| Fig. 78 Afectarea zonei laterale a coapselor în atopie                                                                     | 127 |
| Fig. 79, 80 Afectarea zonei laterale a coapselor la doi pacienți atopici                                                   | 127 |
| Fig. 81 Eroziuni produse prin mușcare pe laturile coapselor la un Ciobănesc de Maremma cu dermatită atopică                | 127 |
| Fig. 82, 83 Leziuni la nivelul feței la câini cu dermatită atopică                                                         | 129 |
| Fig. 84-90 Eritem și alopecie periorbitală la câini cu atopie                                                              | 130 |
| Fig. 91-94 Leziuni perianale la pacienți cu dermatită atopică                                                              | 131 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 95-98 Leziuni prezente la nivelul antebrățelor în atopie                                                                                                                                     | 132 |
| Fig. 99, 100 Eritem și alopecie pe laturile toracelui la pacienți cu dermatită atopică                                                                                                            | 133 |
| Fig. 101 Escoriații pe laturile toracelui la un Bichon cu atopie                                                                                                                                  | 133 |
| Fig. 102 Piodermită traumatică în zona cervicală dorsală la un Bichon cu dermatită atopică                                                                                                        | 134 |
| Fig. 103, 104 Afectarea organului supracaudal în dermatita atopică                                                                                                                                | 134 |
| Fig. 105, 106, 107 Alopecie, eritem, crustizare și hiperpigmentare la nivelul cozii la câini cu dermatită atopică                                                                                 | 135 |
| Fig. 108, 109, 110 Alopecie, eritem și hiperpigmentare la nivel gâtului la câini din rasa Ciobănesc german                                                                                        | 136 |
| Fig. 111, 112, 113 Alopecie difuză, erupție papulară și eritem localizate în zona dorso-lombară la câini din rasa Ciobănesc german                                                                | 137 |
| Fig. 114, 115, 116 Afectarea regiunilor distale ale membrilor la câini cu dermatită atopică din rasele Ciobănesc german și Labrador Retriever                                                     | 138 |
| Fig. 117, 118, 119 Leziuni secundare la nivelul lăbuțelor la câini din rasa WHWT                                                                                                                  | 138 |
| Fig. 120, 121 Leziuni periorbitale la câini din rasa Labrador                                                                                                                                     | 139 |
| Fig. 122, 123 Eritem și erupție papulară pe fața internă a conchiei auriculare la câini din rasa Labrador                                                                                         | 139 |
| Fig. 124, 125 Otită externă, hiperpigmentare și lichenificare a feței interne a conchiilor la câini din rasa West Highland White Terrier                                                          | 140 |
| Fig. 126, 127 Aspecte lezionale cu diferite grade de severitate în dermatita atopică la câini din rasa West Highland White Terrier                                                                | 140 |
| Fig. 128-130 Aspecte lezionale cu diferite grade de severitate în dermatita atopică la câini din rasa West Highland White Terrier                                                                 | 141 |
| Fig. 131, 132 Dermatită atopică severă, cronicizată, caracterizată de lichenificare și hiperpigmentare generalizată și suprainfecții bacteriene și levurice recurente la un pacient din rasa WHWT | 142 |
| Fig. 133 Afectarea organului supracaudal la un câine din rasa WHWT                                                                                                                                | 142 |
| Fig. 134 Tipare fenotipice observate (Wilhem, 2010)                                                                                                                                               | 144 |
| Fig. 135 Câine cu hipotiroidism                                                                                                                                                                   | 146 |
| Fig. 136, 137 Câine cu râie generalizată și aspect microscopic din raclatul cutanat efectuat la același pacient                                                                                   | 146 |

|                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 138, 139 Aspecte clinice de râie generalizată la un câine Shi-tzu, foarte asemănătoare cu cele din dermatita atopică                                                                                                             | 147 |
| Fig. 140 Chow-Chow cu demodicoză generalizată                                                                                                                                                                                         | 147 |
| Fig. 141-144 Reacție alergică de tip I la o femelă Amstaff, manifestată prin erupție buloasă consecutiv administrării unor vitamine din complexul B                                                                                   | 148 |
| Fig. 145-148 Aspecte clinice de anazarcoidă juvenilă la un cățel de Cane corso (5 luni)                                                                                                                                               | 149 |
| Fig. 149 <i>Microsporum spp.</i> , col. lactofenol-albastru de anilină, MOx200                                                                                                                                                        | 150 |
| Fig. 150 Infecție cu <i>Microsporum spp.</i> la un Labrador                                                                                                                                                                           | 151 |
| Fig. 151, 152 Aspect clinic de dermatită atopică suprainfectată cu <i>Malassezia spp.</i> la un câine din rasa West Highland White Terrier și aspect microscopic din raclatul efectuat, col. lactofenol – albastru de anilină, MOx400 | 151 |
| Fig. 153, 154 Piodermită traumatică “hot-spot” în atopie și alergia la saliva de purici                                                                                                                                               | 152 |
| Fig. 155-157 Colerete epidermice specifice hipersensibilizării bacteriene ce apare ca o complicație în dermatita atopică                                                                                                              | 153 |
| Fig. 158, 159, 160 Afectarea zonei dorso-lombare în dermatita alergică la purici, alergia alimentară și în atopie                                                                                                                     | 154 |
| Fig. 161, 162 Alopecie și eritem difuz la un pacient cu alergie alimentară și unul cu atopie                                                                                                                                          | 155 |
| Fig. 163, 164 Afectarea zonei de flexie a cotului în dermatita atopică și cea alergică alimentară                                                                                                                                     | 155 |
| Fig. 165, 166 Afectarea membrelor și labuțelor în atopie și dermatita alergică alimentară                                                                                                                                             | 156 |
| Fig. 167 Formă severă de dermatită atopică cronică cu lichenificare generalizată                                                                                                                                                      | 156 |
| Fig. 168, 169 Cheilită la câini cu alergie alimentară                                                                                                                                                                                 | 157 |
| Fig. 170, 171 Afectarea regiunii perianale și subcodale în dermatita alergică alimentară și în atopie                                                                                                                                 | 157 |
| Fig. 172, 173, 174 Aspecte clinice de lupus eritematos foarte asemănătoare cu cele întâlnite în atopie                                                                                                                                | 158 |
| Fig. 175 Eritem în zona de flexie a cotului, frecvent întâlnit în atopie, la un pacient cu limfosarcom                                                                                                                                | 158 |
| Fig. 176, 177, 178 Dermatită atopică debutată la scut timp de la fătare sau la femele cu lactație falsă                                                                                                                               | 165 |

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 179 Tehnica însămânțării în 3 direcții pentru obținerea de colonii izolate                                                                         | 168 |
| Fig. 180 Preluarea unei colonii în vederea pasării pe alt mediu                                                                                         | 168 |
| Fig. 181 Dispozitiv rotativ pentru însămânțare uniformă                                                                                                 | 169 |
| Fig. 182 Aspectul tulpinilor bacteriene pe mediul Chapman pentru identificarea celor manitol- negative                                                  | 177 |
| Fig. 183-190 Antibiotograme efectuate cu cele 60 de tulpini bacteriene pentru 12 antibiotice                                                            | 178 |
| Fig. 191 Testul plasmei citratate pentru verificarea producerii de coagulază                                                                            | 179 |
| Fig. 192 Testul RapidStaphPlus                                                                                                                          | 179 |
| Fig. 193-197 Identificarea prin PCR a genelor <i>expA</i> , <i>fusB</i> , <i>lukS</i> , <i>lukF</i> , <i>sec<sub>canine</sub></i> și <i>fusC</i>        | 184 |
| Fig. 198, 199 Lichenificare și hiperpigmentare pe fața internă a conchiei auriculare la un câine WHWT cu atopie, anterior (a) tratamentului și după (b) | 203 |
| Fig. 200, 201 Alopecie și lichenificare la nivelul lăbușelor la un câine WHWT cu atopie, aspect anterior tratamentului (a) și la o lună după acesta (b) | 204 |
| Fig. 202, 203 Aspecte înainte (a) și după (b) tratament la un câine WHWT cu atopie                                                                      | 204 |
| Fig. 204, 205 Aspecte înainte (a) și după (b) tratament la un câine WHWT cu atopie cu afectarea regiunii perianale-subcodale                            | 205 |
| Fig. 206, 207, 208 Leziuni la nivelul membrelor la un câine Labrador cu atopie, înainte de tratament                                                    | 205 |
| Fig. 209, 210, 211 Aspecte de după tratament (o lună) la același pacient                                                                                | 206 |
| Fig. 212 Aspecte clinice la un pacient cu atopie, înainte de tratament                                                                                  | 206 |
| Fig. 213 Aspecte clinice la un pacient cu atopie, înainte de tratament                                                                                  | 207 |
| Fig. 214, 215 Aspect clinice la același pacient, după o lună de tratament                                                                               | 207 |

## List of pictures

|                                                                                                                                                         | pag. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Fig. 1 Skin histopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: hyperplasia, perivascular spongiotic superficial dermatitis. HE (Olivry, 2001)     | 59   |
| Fig. 2 Skin histopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: Langerhans cells conglomerates right beneath the squamous layer. HE (Olivry, 2001) | 60   |
| Fig. 3 Skin histopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: eosinophylic microabcesses right beneath the squamous layer. HE (Olivry, 2001)     | 61   |
| Fig. 4 Dogs with atopic dermatitis inside each breeds population                                                                                        | 83   |
| Fig. 5 Different views on the distribution of atopic dogs depending on reference group                                                                  | 83   |
| Fig. 6 Breed dependent distribution chart for atopic dogs                                                                                               | 86   |
| Fig. 7 Grafic representation of breeds with more than 10% of dogs with different types of dermatitis                                                    | 87   |
| Fig. 8 Dermatological chart for lesion identification and location (Hnilica, 2011)                                                                      | 99   |
| Fig. 9 Initial location sites for lesions in canine atopic dermatitis (Hensel, 2015)                                                                    | 103  |
| Fig. 10 Chronic external otitis in an atopic WHWT                                                                                                       | 106  |
| Fig. 11, 12 External otitis in atopic dogs, German Shepherd and Airdale Terrier                                                                         | 107  |
| Fig. 13 External otitis in atopic dogs, German Shepherd                                                                                                 | 107  |
| Fig. 14 Cheilitis in an atopic WHWT                                                                                                                     | 108  |
| Fig. 15 Cheilitis in an atopic German Pointer                                                                                                           | 108  |
| Fig. 16 Conjunctivitis in an atopic crossbreed                                                                                                          | 109  |
| Fig. 17 Generalized alopecia and erythema in an atopic patient with a tendency towards hyperpigmentation                                                | 109  |
| Fig. 18, 19 Circumscribed alopecia on the back of atopic dogs                                                                                           | 110  |
| Fig. 20 Diffuse alopecia on the back of an atopic German Shepherd                                                                                       | 110  |
| Fig. 21, 22 Localized papules on the abdomen of atopic dogs                                                                                             | 111  |
| Fig. 23, 24 Whole and crusted pustules on the abdomen of atopic dogs                                                                                    | 111  |
| Fig. 25 Hyperpigmentation in an atopic German Shepherd                                                                                                  | 112  |
| Fig. 26, 27 Severe hyperpigmentation and lichenification in and atopic dog                                                                              | 112  |
| Fig. 28, 29 Redish tint of the fur due to intensive licking                                                                                             | 113  |
| Fig. 30, 31 Erosions and escoriations due to scratching                                                                                                 | 113  |
| Fig. 32 Lesions representation for the examined atopic dogs                                                                                             | 114  |

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 33, 34 Axillary involvement in dogs with atopic dermatitis                                               | 114 |
| Fig. 35, 36 Axillary involvement in dogs with atopic dermatitis                                               | 115 |
| Fig. 37 Axillary hyperpigmentation in an atopic Labrador                                                      | 115 |
| Fig. 38, 39, 40 Abdominal involvement in canine atopic dermatitis                                             | 116 |
| Fig. 41-44 Lesions on the abdomen and inner thighs                                                            | 117 |
| Fig. 45 Pustules and crusts on the inner thighs of an atopic dog                                              | 118 |
| Fig. 46, 47 Elbow flexural region involvement in canine atopic dermatitis                                     | 118 |
| Fig. 48, 49 Elbow flexural region involvement in canine atopic dermatitis                                     | 119 |
| Fig. 50 Erythema on the inner thighs in an atopic WHWT                                                        | 119 |
| Fig. 51, 52 Lesions on the inner thighs in canine atopic dermatitis                                           | 120 |
| Fig. 53, 54 Inguinal area involvement in canine atopic dermatitis                                             | 120 |
| Fig. 55, 56 Inguinal area involvement in canine atopic dermatitis                                             | 121 |
| Fig. 57, 58 Self inflicted alopecia on the dorso-lumbar area in canine atopic dermatitis                      | 121 |
| Fig. 59, 60, 61 Dorsal and dorso-lumbar involvement following flea allergy concomitant with atopic dermatitis | 122 |
| Fig. 62-65 Pododermatitis, erythema and alopecia on the paws in canine atopic dermatitis                      | 123 |
| Fig. 66-69 Erythema, diffuse alopecia and papules on the ventral neck and chest area                          | 124 |
| Fig. 70, 71 Erythema, diffuse alopecia and papules on the ventral neck and chest area                         | 125 |
| Fig. 72, 73 Erythema and alopecia on the pinna                                                                | 125 |
| Fig. 74, 75 Erythema and papules on the pinna                                                                 | 126 |
| Fig. 76, 77 Erythema, crusts and lichenification on the pinna                                                 | 126 |
| Fig. 78 Lateral involvement in canine atopic dermatitis                                                       | 127 |
| Fig. 79, 80 Lateral involvement in canine atopic dermatitis                                                   | 127 |
| Fig. 81 Erosions following chewing on the lateral thighs of an atopic Maremma Shepherd                        | 127 |
| Fig. 82, 83 Lesions located on the face in canine atopic dermatitis                                           | 129 |
| Fig. 84-90 Erythema and periorbital alopecia in canine atopic dermatitis                                      | 130 |
| Fig. 91-94 Lesions located on the perineum in canine atopic dermatitis                                        | 131 |
| Fig. 95-98 Lesions located on the forearms in canine atopic dermatitis                                        | 132 |
| Fig. 99, 100 Erythema and alopecia on the sides of dogs with atopic dermatitis                                | 133 |
| Fig. 101 Escoriations on the side of an atopic Bichon                                                         | 133 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 102 Hot-spot pyoderma on the back of the neck of an atopic Bichon                                                                    | 134 |
| Fig. 103, 104 Affected dorsal tail glands in canine atopic dermatitis                                                                     | 134 |
| Fig. 105, 106, 107 Alopecia, erythema, crusting and hyperpigmentation on the tail in canine atopic dermatitis                             | 135 |
| Fig. 108, 109, 110 Alopecia, erythema and hyperpigmentation on the ventral neck in German Shepherd atopic dogs                            | 136 |
| Fig. 111, 112, 113 Diffuse alopecia, papular eruption and erythema on the dorso-lumbar area of German Shepherd atopic dogs                | 137 |
| Fig. 114, 115, 116 Lesions located on the paws of German Shepherd and Labrador atopic dogs                                                | 138 |
| Fig. 117, 118, 119 Lesions located on the paws of WHWT atopic dogs                                                                        | 138 |
| Fig. 120, 121 Periorbital lesions in Labrador atopic dogs                                                                                 | 139 |
| Fig. 122, 123 Erythema and papular eruption on the pinna in Labrador atopic dogs                                                          | 139 |
| Fig. 124, 125 External otitis, hyperpigmentation and lichenification of the pinna in WHWT atopic dogs                                     | 140 |
| Fig. 126, 127 Lesional aspects in WHWT atopic dogs                                                                                        | 140 |
| Fig. 128-130 Lesional aspects in WHWT atopic dogs                                                                                         | 141 |
| Fig. 131, 132 Severe, chronic atopic dermatitis with lichenification, hyperpigmentation, recurrent pyoderma and yeast infection in a WHWT | 142 |
| Fig. 133 Dorsal tail glands involvement in an atopic WHWT                                                                                 | 142 |
| Fig. 134 Breed dependent phenotypic patterns in canine atopic dermatitis (Wilhem, 2010)                                                   | 144 |
| Fig. 135 A dog suffering from hypothyroidism                                                                                              | 146 |
| Fig. 136, 137 A dog suffering from sarcoptic mange and microscopic aspect from the same patient                                           | 146 |
| Fig. 138, 139 Clinical aspects in generalized sarcoptic mange in a Shi-tzu, very similar to those seen in canine atopic dermatitis        | 147 |
| Fig. 140 A Chow-Chow with demodicosis                                                                                                     | 147 |
| Fig. 141-144 Type I hypersensitivity reaction in an Amstaff following shots with vitamin B                                                | 148 |
| Fig. 145-148 Clinical aspects in juvenile cellulitis in a Cane corso puppy (5 months)                                                     | 149 |
| Fig. 149 <i>Microsporum spp.</i> , OMx200                                                                                                 | 150 |

|                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Fig. 150 <i>Microsporum spp.</i> infection in a Labrador                                                                                                                           | 151 |
| Fig. 151, 152 Clinical aspect in atopic dermatitis complicated with <i>Malassezia spp.</i> infection in a West Highland White Terrier and microscopic aspect from the same patient | 151 |
| Fig. 153, 154 Hot-spot pyoderma in atopic and flea allergy dermatitis                                                                                                              | 152 |
| Fig. 155-157 Epidermal colerete in bacterial hypersensitivity                                                                                                                      | 153 |
| Fig. 158, 159, 160 Dorso-lumbar involvment in atopic, flea and food allergy dermatitis                                                                                             | 154 |
| Fig. 161, 162 Diffuse alopecia and erythema in patients with atopic and food allergy dermatitis                                                                                    | 155 |
| Fig. 163, 164 Elbow flexural area involvment in atopic and food allergy dermatitis                                                                                                 | 155 |
| Fig. 165, 166 Lesions located on the paws in atopic and food allergy dermatitis                                                                                                    | 156 |
| Fig. 167 Chronic atopic dermatitis with generalized lichenification                                                                                                                | 156 |
| Fig. 168, 169 Cheilitis in dogs with food allergy dermatitis                                                                                                                       | 157 |
| Fig. 170, 171 Lesions located on the perinea in atopic and food allergy dermatitis                                                                                                 | 157 |
| Fig. 172, 173, 174 Clinical aspects in lupus, very similar to those seen in canine atopic dermatitis                                                                               | 158 |
| Fig. 175 Erythema on the elbow flexural region, very common in atopic dermatitis, in a pacient with lymphosarcoma                                                                  | 158 |
| Fig. 176, 177, 178 Canine atopic dermatitis started soon after giving birth or false lactation in bitches                                                                          | 165 |
| Fig. 179 Inoculating samples on media                                                                                                                                              | 168 |
| Fig. 180 Isolating a bacterial colony                                                                                                                                              | 168 |
| Fig. 181 Rotating device for inoculating                                                                                                                                           | 169 |
| Fig. 182 Bacterial isolates on Chapman media used for the isolation of the manitol-negative ones                                                                                   | 177 |
| Fig. 183-190 Susceptibility tests for all 60 isolates                                                                                                                              | 178 |
| Fig. 191 Plasma tube test for detecting coagulase producing isolates                                                                                                               | 179 |
| Fig. 192 RapidStaphPlus test                                                                                                                                                       | 179 |
| Fig. 193-197 PCRs for <i>expA</i> , <i>fusB</i> , <i>lukS</i> , <i>lukF</i> , <i>sec<sub>canine</sub></i> and <i>fusC</i>                                                          | 184 |
| Fig. 198, 199 Lichenification and hyperpigmentation on the pinna in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)                                                              | 203 |
| Fig. 200, 201 Alopecia and lichenification on the paws in an atopic WHWT before (a)                                                                                                |     |



|                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| and after treatment (b)                                                                           | 204 |
| Fig. 202, 203 Clinical aspects in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)               | 204 |
| Fig. 204, 205 Lesions located on the perinea in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b) | 205 |
| Fig. 206, 207, 208 Lesions on the legs and paws of an atopic Labrador before treatment            | 205 |
| Fig. 209, 210, 211 Clinical aspects in the same patient after treatment                           | 206 |
| Fig. 212 Clinical aspects in an atopic crossbreed before treatment                                | 206 |
| Fig. 213 Clinical aspects in an atopic crossbreed before treatment                                | 207 |
| Fig. 214, 215 Clinical aspects in an atopic crossbreed after treatment                            | 207 |



## INTRODUCERE

Dermatita atopică este o boală de tip alergic și inflamator foarte prezentă în patologia întâlnită la câine în zilele noastre. Deși există o listă întreagă de rase predispuse, ea poate să afecteze și metișii acestora. Vârsta și simptomatologia de debut variază mult în funcție de individ, mediu de viață, alimentație și uneori rasă. De obicei, 1-3 ani este perioada în care majoritatea pacienților manifestă primele semne. Chiar dacă denumirea de dermatită atopică implică o localizare cutanată, tabloul clinic, mai ales la început, poate fi reprezentat de otită externă cronică sau recidivantă, conjunctivită, rinită, manifestări astmatiforme, malassezioză sau pododermită recidivantă. Leziunile cutanate primare pot să apară primele sau abia după cele mai sus menționate. Date fiind acestea, există posibilitatea ca proprietarul și chiar medicul curant să confunde vârsta de debut a bolii cu apariția pruritului și eritemului.

Diagnosticul este dificil și presupune parcurgerea mai multor etape în vederea excluderii altor boli cu simptomatologie asemănătoare. Totuși, chiar atopia în sine, ca diagnostic clinic, poate avea etiologie diferită în funcție de pacient. Ea poate fi declanșată de aeroalergeni, alergeni alimentari, parazitari sau bacterieni. Defectele structurale și funcționale de la nivelul pielii contribuie semnificativ atât la absorbția transcutanată a alergenilor cât și la viteza de exprimare a leziunilor și gravitatea acestora.

Nu trebuie uitat faptul că dermatita atopică la câine este considerată echivalentul astmului. Călea de pătrunderea a alergenilor este în principal cea respiratorie. Mai nou însă, atopia poate îmbrăca o formă indusă alimentar, determinată de alergeni pătrunși în organism și la nivel intestinal. Nu trebuie să neglijăm însă faptul că dincolo de alergenii alimentari, ingerăți mai pot fi și aeroalergenii încorporați în particulele de praf ce se regăsesc pe diverse obiecte, jucării, hrană și blană.

Tratamentul poate fi specific sau, de cele mai multe ori, nespecific. Imunoterapia se poate realiza doar după efectuarea unor teste intradermice cu extracte purificate de alergeni cu scopul de a-i identifica pe cei declanșatori. Această tehnică funcționează doar în cazul pacienților care produc titruri crescute de IgE specifice. Hiposensibilizarea este un tratament de durată și poate da recidive chiar și atunci când este efectuată corect.

Tratamentul medicamentos abordează de fapt simptomele bolii și complicațiile apărute: suprainfecții bacteriene și levurice, parazitoze externe, alergii alimentare, otită. Abordarea trebuie să fie globală, pentru a reduce severitatea exprimării clinice trebuie eliminați toți alergenii ce contribuie la apariția efectului de sumăție.

Dermatita atopică poate fi ținută sub control iar perioadele de reacutizare pot fi reduse atât ca frecvență, cât și ca durată, prin evitarea pe cât posibil a alergenilor din mediu, deparazitări periodice, dietă alimentară, suplimentarea alimentației cu acizi grași esențiali, vitamine, minerale și antihistaminice.

Atopia este o boală ce se întinde pe toată durata vieții pacientului, fiind un factor stresor atât pentru acesta cât și pentru proprietar. Atunci când medicul veterinar pune acest diagnostic, el trebuie să explice proprietarului că pentru asigurarea calității vieții amândorura trebuie instituite o serie de schimbări ce nu vor afecta doar pacientul. Impactul unui câine atopic asupra stilului de viață al proprietarului vizează nu doar asigurarea tratamentului pe durata reacutizărilor ci și asigurarea unei medicații de susținere toată viața cu cheltuielile aferente. În plus, uneori este necesară schimbarea unor elemente din mediul/stilul de viață al câinelui și implicit, al omului, cum ar fi obiectele ce pot servi ca habitat pentru acarieni, rutele pentru plimbare, zonele de vacanță, programul zilnic (pentru asigurarea îmbăierilor și administrării medicamentelor la timp).

Din păcate, se observă o creștere a numărului de cazuri de dermatită atopică la câine, mai ales în mediul urban, ca urmare a modificării stilului de viață și alimentației pacienților încă de la vârste tinere.

*Teza de doctorat a fost realizată cu sprijinul Fondului Social European, Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, proiectul POSDRU/159/1.5/S/132765 - Programe doctorale și postdoctorale pentru promovarea excelenței în cercetare, dezvoltare și inovare în domeniile prioritare – agronomic și medical veterinar, ale societății bazate pe cunoaștere.*

## INTRODUCTION

Atopic dermatitis is an allergic, inflammatory disease, very present in dog's pathology today. Although there is a whole list of susceptible breeds, atopy may also affect heir crossbreeds. Age and symptoms vary individually, but also depending on lifestyle, environment, food and sometimes, breed. The first symptoms usually appear between 1 and 3 years of age. Although the name atopic dermatitis implies skin lesions, the clinical onset may be represented by recurrent external otitis, conjunctivitis, rhinitis, asthma, pyoderma, yeast infections. Primary skin lesions may appear first or after the above. These being said, it is possible that both owner and medic consider the onset of the disease the moment when pruritus and erythema firs appear.

The diagnostic is difficult and implies several steps in order to exclude illnesses with similar symptoms. Even atopic dermatitis itself, as a clinical diagnostic, may have different triggering factors: air borne allergens, food allergens, parasites, bacteria. Structural and functional defects in the skin contribute significantly both in transcutaneous absorption of allergens and to the severity of lesions.

We must not forget that atopic dermatitis is the equivalent of asthma. The main challenge route is the respiratory one but, also considering food-induced atopic dermatitis, allergens may also be absorbed intestinally. Besides food, air borne allergens trapped in dust particles on surfaces, toys or food may also be swallowed.

Treatment may be specific, but mostly non-specific. Immunotherapy may be started only after intradermal tests are performed in order to find the triggering allergen panel. This technique only applies to patients that have high IgE titres. Desensibilisation is a long term treatment that may fail even when it is done correctly.

Symptomatic treatment aims both the skin lesions and the complications that appear: pyoderma, yeast infection, external parasites, food allergy and external otitis. The approach must be holistic, the whole sum of allergens has to be treated in order to have a significant clinical improvement.

Atopic dermatitis can be controlled and flares may be reduced both in frequency and severity by controlling all types of triggering allergens, dietary supplementation with essential fatty acids, vitamins, minerals and antihistamines.



Atopic dermatitis is a lifetime disease and a stress factor for both patient and owner. When such a diagnosis is given, the medic must explain that in order to ensure the quality of life for both, several changes that will affect dog and owner must be done. The impact of an atopic dog on the lifestyle of a person is not just about ensuring treatment during flares but also lifetime sustenance treatment (and its expenses), changing household objects (to avoid dust mites), walking routes, vacation destinations, daily schedule (for baths, food and pill administration).

Unfortunately, there is a growing number of cases of canine atopic dermatitis, especially in the cities, due to changing life and food-styles in dogs from a young age.

*Financial support for the implementation of doctoral thesis was secured from the European Social Fund, through Sectorial Operational Program Human Resources Development 2007 - 2013, the draft POSDRU/ 159/ 1.5/S/132765 " Doctorale and postdoctorale programs to promote excellence in research, development and innovation in the priority areas - agronomic and veterinary medical, of the knowledge-based society".*



## 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, măsline, 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: oflactivă, 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.

Deparazitarea 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 ungule, 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 patogeneza 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.

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 bacterienă 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.

## ABSTRACT

**Key words:** *atopy, dermatitis, diagnostic, clinical signs, treatment, glucocorticoids*

The doctoral thesis: ***Research regarding the diagnostics and treatment in canine atopic dermatitis*** fits in the general context of researches regarding the dermatological pathology in dogs.

The thesis's purpose is to illustrate the clinical diagnostics and symptomatic treatment aspects, laboratory findings and bacterial complications that may occur.

The doctoral thesis summarizes a number of 232 pages being structured in 15 chapters, in which are included a number of 27 tables, 215 figures and color photographs and 183 references. First part of the paper work, concerning the current state of knowledge of the issues covered, includes introduction and the first 8 chapters, and the second part, represents the results of personal research, presented in 7 chapters, final conclusions, recommendations and references.

Atopic dermatitis is an allergic, inflammatory disease that follows a hypersensitivity reaction type I towards common airborne allergens. It can (extrinsic) or not (intrinsic) be accompanied by increased serum concentrations of specific IgE. The triggering factor is accomplished by exceeding the individual threshold value after the summation of multiple allergens. Besides the airborne ones, food, bacterial, fungal and parasitic allergens may contribute.

Atopy in dogs may manifest itself through skin lesions, respiratory signs but also external otitis, conjunctivitis, cheilitis, recurring pyoderma, yeast infections, digestive signs (flatulence, vomiting and diarrhea).

Some breeds are known to be genetically predisposed to atopic dermatitis (Boxer, Chihuahua, Gordon Setter, Yorkshire Terrier, Shar Pei, West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Lhasa apso, Shih tzu, Dalmatian, Mops, Golden Retriever, Irish Setter, Labrador, Cocker, Schnauzer, Belgian Shepherd, German Shepherd, Shiba Inu ) and these, along with their crossbreeds, are more likely to have the disease or more severe clinical presentations.

The age of onset may be somewhere in between 6 months and 7 years with a high prevalence for patients of 1-3 years. External otitis may be the sole manifestation at onset, which complicates diagnostics. During its first episodes, atopic dermatitis may be seasonal (chronic

aspect afterwards), in which case its debut and flares will correlate with the presence of the original triggering allergens or with new ones.

The main allergens that are responsible for the manifestations in atopic dermatitis are airborne, stimulating the immune system both by respiratory and transcutaneous route. House dust mites are one of the most important allergen sources: *Dermatophagoides farinae* and *D. pteronissimus*, as well as *Euroglyphus maynei* (Solcan și col., 2003), followed by pollens (weeds, grass, trees), human and cat skin crusts, fungal spores (*Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.* etc.), storage mites, insect feces, plant and mineral particles, cockroaches, chemicals (Constantin, 2005). Even specific IgE for *S. scabiei* var. *canis* have been identified in atopic dogs (Solcan și col., 2003).

The clinical manifestations of atopic dermatitis are pruritus, erythema, papules, self inflicted alopecia though intensive licking and scratching, pustules, excoriations, erosions, lichenification, hyperpigmentation. The localization of the lesions is important in ways that it may help orient the clinician towards a diagnosis of atopic dermatitis, food or flea allergy. Usually, the first affected areas are the axilla, the flexural surfaces, the abdomen, the inguinal area, the pinnae, the head especially periorbitally, the paws with a tendency towards pododermatitis. For the differential we may consider the dorso-lumbar area as targeted in flea allergy dermatitis and the perineal area in food allergy or food-induced atopic dermatitis (FIAD).

The most important cells in the skin of an atopic dog are the Langerhans cells and the dermal dendritic cells (responsible for processing and presenting allergens), B lymphocytes (synthesize reagents), T lymphocytes (cytokines production and stimulation of antibody synthesis in B lymphocytes) and mast cells (pro-inflammatory mediators) (Hill, 2001).

Mast cells exert their functions synthesizing and releasing pro-inflammatory mediators (Hill, 2001). In dogs, the histamine plasma concentrations are the same or even lower in atopic patients compared to normal, but the skin concentrations are always higher. Also, in atopic dogs mast cells are more sensitive than normal to both immunologic and non-immunologic stimuli (Marsella, 2001).

Th2 lymphocytes stimulate the development of mast cells and eosinophils and also IgE and IgA production. In skin lesions from atopic patients Th lymphocytes type CD3/CD4 are found. Th lymphocytes CD4 are increased in lesional skin from atopic dogs compared to non-lesional or normal skin (Marsella, 2001).

The genetic defects that occur in the epidermal barrier (mainly the ones regarding structural proteins and lipids) are a condition for assuring the penetration of large molecular weight allergens such as house dust mites or pollens (Schlotter, 2009).

Besides the role that T lymphocytes play in triggering the inflammatory process in the skin, they also act on the epidermal barrier. IL-4, IL-13 and IFN  $\gamma$  all contribute in inhibiting filagrine, loricrine and involucrine metabolism. IL-4 reduces the regenerating rate of the skins barrier function following aggression. Citokines, produced by Th2 lymphocytes, reduce antimicrobial peptide production in the skin, thus increasing the risk of infections and further damage.

In order to establish a diagnostic the clinician will gather information from the anamnesis, the clinical exam, laboratory investigations and therapeutic response. The type, location, extension and severity of lesions will be investigated (Jasmin, 2011). It is necessary to exclude from the diagnostic all diseases that resemble atopic dermatitis or that coexist with it. Depending on history and clinical presentation the clinician will rule out mange, pyoderma, flea and food allergy, hormone disorders (Jasmin, 2011).

Maintaining a normal microflora on the skin is important in view of the fact that it confers protection from infections with pathogens or commensals (Olivry, 2011; Scott, 2001). *S. pseudintermedius* is known to be the main colonizer and pathogen of dogs skin and mucosal (Bannoehr, 2009). It is the most frequently isolated pathogen from pyodermas and otitis in dogs. It also produces a large variety of virulence and resistance factors such as: enzymes (coagulases, thermonucleases, proteases etc.), toxins (cytotoxins, exfoliative toxins, enterotoxins) and surface proteins (Futagawa-Saito, 2004, 2009; Gomez, 2014). Also, some strains may produce biofilm (Futagawa-Saito, 2009).

The treatment in atopic dermatitis may be specific, desensibilization, or symptomat (systemic or local administered drugs). Glucocorticoids may be used both ways, also antihistamines, fatty acid dietary supplementation, vitamins, minerals and imunomodulators. All these may contribute in regulating the pro-inflammatory mediators synthesys (prostaglandins, leucotriens), inhibiting lymphocyte activation and cytokine release, preventing the structural and functional damage of the epidermal lipid layer. Ciclosporin A, an antiinflammatory selective immunosuppresor, is an alternative to glucocorticoids in treating canine atopic dermatitis that proved its efficacy in more than 80% of patients (Marsella, 2001).

## Personal results

### Epidemiological aspects in canine atopic dermatitis

The research was done on 6998 dogs (34 breeds with 9 individuals or more and crossbreeds) with a variety of diseases, registered in the Medical Clinic of the Veterinary Medicine Faculty of Iași, between 2008 – 2015.

Out of all the dogs with skin problems (8.9% of the general population) the allergic skin diseases had the highest percentage (67.7%). Of all the allergic based dermatitis (atopy, flea and food allergy) the atopic one had the highest number of cases (59.9 %).

Most of the atopic patients were registered in 2010, a year with an exceedingly rainy weather, while 2011, 2012 and 2013 were exceedingly dry years (182).

Regarding the seasonal distribution, most cases were registered during summer, june-august and few during spring. These data match the vegetation, blooming and pollination calendars of the plants in our country (Hodișan, 2008).

Most of the patients were crossbreeds (26.6%) or Pekingese (11.6%). Some of the breeds susceptible to dermatitis were weakly represented in the general population: German Shepherd 9.7 %, Labrador 3.4 %, WHWT 1.5 %, Bulldog 1.4 %, Shar Pei 1.4 %.

The occurrence of skin problems among the dogs belonging to a certain breed was sometimes surprising: WHWT 40.5 %, Pittbull 36.8 %, Bullterrier 33.3 %, Shar Pei 30.2 %.

Out of all skin diseases from inside a breed population, atopic dermatitis was highest represented in Collies, Setters, Schnauzers, Fox Terriers, WHWT, Shar Peis, Tekels, Pittbulls.

From the general population 3.6% of all cases were atopic dermatitis, spread among the breeds as follows: crossbreeds 18.8 %, WHWT 11.8 %, German Shepherd 9.4 %, Pekingese 8.6 %, Labrador 6.6 %.

Age distribution of the cases illustrates that, usually, atopic dermatitis has its debut between 1 and 3 years (42.9%), but can occur from 6 months to 8 years.

### Clinical diagnosis in canine atopic dermatitis

The clinical study was done for 140 patients: 62,2% females and 37.8% males. Regarding the environment, 10% of the dogs were from the rural area whilst the majority of 90% were from the city. Almost 60% were strictly indoor dogs, going out just for 2-3 short walks. The rest of 40.7% of dogs were staying outdoors or both.

Besides the skin lesions, non-dermatological clinical signs were noticed in the atopic patients considered for this study: 25% of them had flatulence, 5.7% occasional vomiting and 30.7% had enlarged lymphnodes. In 18.3% of the female patients were noticed that the

cutaneous signs were concomitant or shortly followed heat period (6 cases), giving birth (4 cases) or false lactation (6 cases).

All dogs received mixt commercial food, usually based on chicken meat or chicken and fish. Almost 15% of patients were already receiving a hypoallergenic diet when first presented for consult. Owners decided a dietary change for 20% of the patients, after the onset of the dermatitis in hope that it may improve clinical signs. Home cooked food was given to 55.7% of dogs.

Treatment for external parasites was given regularly only to 35.8% of all patients, for the rest of them it was either irregular (34.2%) or lacking (30%).

Atopic dermatitis first started with pruritus in 60% of cases and with external otitis in 40%. Other symptoms that were observed were cheilitis in 10.7% of dogs, conjunctivitis in 24.2%, sneezing in 2.8% and asthma in 1.4%.

Most dogs first presented with a mild form of atopy (7% had only erythema and papules), only 23.5% of them had secondary lesions like hyperpigmentation, 20% lichenification and 21.4% redish tint of the fur due to intensive licking. Lesions due to scratching were mostly excoriations (43.5 %) but erosions (4.2 %) and plaques (5%) were also found. Seborrhoea was seen in 30% of patients.

Regarding the location of the lesions, the abdomen was frequently affected in 79% of dogs, presenting secondary lesions in 20.7% of cases. The ventral neck and chest areas were targeted in 34.2% patients and 27.8% respectively.

The inner thighs presented both primary and secondary lesions in 70% of patients, sometimes extending downwards towards the paws in 12.8% of dogs.

The inguinal region was affected in 65% of dogs, with lesions sometimes involving the genitals: hyperpigmentation, lichenification, fistulas, bacterial or yeast infections favoured by the moist environment of the area and the microlesions that appear between skin folds.

Front paws presented lesions in 37.8% of dogs, whilst back paws only in 35.7%. Bacterial and yeast pododermatitis was also observed.

In this study, 22% of dogs presented with periorbital alopecia and erythema, and sometimes hyperpigmentation. Of all patients, 24.2% had lesions on their face other than periorbital, the pinna or lips.

In German Shepherds and their crossbreeds we observed a higher tendency of lesions towards affecting the dorso-lumbar area and their constant presence on the ventral neck area.

Periorbital alopecia and erythema along with papular eruption on the pinna were especially seen in Labradors. External otitis was found in all breeds, but with more severe presentations in WHWT where the ear canal was frequently blocked with secretions and inflamed tissue.

In WHWT we observed that most of the patients had all the ventral areas affected by extended secondary lesions and either pyoderma or yeast infections (*Pseudomonas spp.*, *Malassezia spp.*).

#### Laboratory findings in canine atopic dermatitis

Out of 15 dogs examined, 6 showed decreased Ca levels and in 4 these were correlated with low values in the total protein level. The CBC revealed a slight anemia, macrocytosis, active monocytes, low hemoglobin or hemoconcentration.

In 7 out of 15 cases, there was an obvious response to the inflammatory process inside the dermis. Lymphopenia and eosinophilia were the main findings associated with neutrophilia and the left deviation of the Arneth index indicating a strong corticoid reaction with systemic stress and the start of an infection (increased WBC), most likely a superficial pyoderma.

#### Bacterial complications in canine atopic dermatitis

We isolated 60 bacterial strains (50 *S. pseudintermedius*: 20 methicillin-susceptible from România - MSSP-RO, 20 methicillin-susceptible from the UK - MSSP-UK, 10 methicillin-resistant from the UK - MRSP-UK; 10 coagulase-negative staphylococci from the UK - CoNS-UK) from dogs with atopic dermatitis from România and the UK. Sensitivity tests were performed for 12 antimicrobial substances and the presence of resistance (*mecA*, *mup*, *fusB*, *fusC*, *fusD*), efflux pumps (*smr*, *qac A/B*), virulence (*lukS*, *lukF*, *siet*, *sec<sub>canine</sub>*, *expA*) and biofilm producing genes (*icaA*, *icaD*, *bap*) was investigated.

MSSP-RO expressed resistance towards a higher number of antimicrobials than MSSP-UK (amongst which gentamicin and chloramfenicol) and sensitivity for ampicillin, their resistance pattern being more similar to MRSP-UK. For MRSP-UK we observed high resistance for ampicillin – 70%, fusidic acid – 45% and tetracycline – 30% and a tendency towards sensibility for the other antimicrobial substances tested.

Leukocidins, *lukS* și *lukF* were the most common virulence genes in all isolates: 100% in MRSP-UK, 95% in MSSP-RO and MSSP-UK. The toxins encoded by these genes are likely to have an important role in the pathogenesis of pyodermas in dogs. We only identified 4 virulence genes in MRSP-UK (*lukS*, *lukF*, *siet*, *expA*). The *siet* gene encodes an exfoliative toxin with

clinical effects in pyoderma (Bannoehr, 2012). This gene has been previously identified as a contributing factor in impetigo in dogs (Masayuki, 2009).

The *sec<sub>canine</sub>* gene was found in 30 % of MSSP-RO and 15 % of MSSP-UK and the *expA* gene in 20 % of MSSP-RO and in 10 % of MSSP-UK.

Regarding the resistance genes, the isolates that harbour fusidic acid resistance genes (in 21% of isolates) also manifested phenotypic resistance. We identified one MSSP-RO with the *qacA/B* gene and one MRSP-UK with *qac A/B* and *smr*. In CoNS we found 60% of isolates harboring the *qac A/B* gene. We found the mupirocin resistance in 3 CoNS isolates but no sensibility tests were performed.

### Symptomatic treatment in canine atopic dermatitis

From the initial studied group, only 104 dogs diagnosed with atopic dermatitis received treatment according to a personalized therapeutic scheme. Symptomatic treatment was based on orally administered glucocorticoids, antihistamines, essential fatty acids, vitamins, minerals, liver protectors, probiotics, medicinal shampoos, medicinal ear drops, external antiparasitics, antibiotics, antifungals and restriction or hypoallergenic diets.

All patients received prednison, oral pills of 5 mg each. Dosage varied from 0.5 mg/kg per day to 0.75 mg/kg per day, with a treatment period from 4 up to 14 days, depending on clinical presentation on consult and therapeutic response. After 1-2 weeks Prednison doses were cut to half, 0.3-0.25 mg/kg per day for another 2 weeks. For the patients that returned for consult and depending on the evolution of their clinical signs, the treatment was continued for another 1-4 weeks.

Glucocorticoid treatment targets mainly reducing the pruritus and local inflammation. In order to cut down the prednison dose faster than in monotherapy and still maintain the therapeutic response, we associated type I antihistamines in 102 patients: 68.6% clemastine, 17.6% cetirizin and 13.7% desloratadine. All were administered as oral pills but cetirizin also as a syrup, which allowed accurate dosage in small dogs.

All patients had a positive response to treatment, reduced pruritus by 75% after 1-2 days from the first administration. Regarding antihistamines, the best results were seen when clemastine was used, followed by cetirizin. In some patients it was even possible to eliminate glucocorticoids completely after 3-4 weeks and maintaining a normal clinical status with only antihistamines.

Additionally we used medicinal shampoos, mostly with 4% chlorhexidine, in 56.7 % patients. These baths significantly reduced pruritus, bacterial, yeast and allergen load from the skin and coat.

To rule out external parasites, in 37.5% patients we recommended that an efficient deparasitation would be done using: for 10.2% imidacloprid+permethrin, 51.2% imidacloprid+moxidectin, 23% selamectin, 10.2% afoxolan and 5% fipronil.

Treatment was completed with essential fatty acid dietary supplementation, vitamin and mineral complexes and, in 13.4% patients, also oral drops of vitamin D.

# **PARTEA I**

## **STADIUL CUNOAȘTERII**

# **PART I**

## **STATE OF THE ART ON THE KNOWLEDGE**

# CAPITOLUL I

## Etiologie și epidemiologie

### CHAPTER I

### Etiology and Epidemiology

Dermatita atopică este o boală alergică, de tip inflamator, cu substrat genetic, ce apare ca urmare a hiperproducției de IgE alergen-specifice față de diverși antigeni banali din mediu: polenuri, acarieni din praful de casă, acarieni de stocaj, scuame diverse, alergeni alimentari. Atopia poate fi declanșată și de alergeni alimentari (FIAD – *food induced atopic dermatitis*) sau doar de aeroalergeni (NFIAD – *non-food induced atopic dermatitis*) (Picco, 2008) și poate fi agravată de alergeni parazitari (purici), suprainfecții bacteriene (hipersensibilizare bacteriană, piodermite superficiale sau profunde) sau levurice (*Malassezia spp.*), intoleranțe alimentare, boli interne (afecțiuni hepatice, renale, endocrine), substanțe iritante (dermatite de contact), carențe vitaminice, minerale sau de acizi grași esențiali (Scott, 2001; Bizikova, 2015).

Boala atopică include ca manifestări, pe lângă dermatita propriu-zisă, rinita alergică, conjunctivita alergică, manifestări astmatiforme și otita externă. Rinita și astmul apar mai rar la câine decât la om, dar otita externă este des întâlnită și uneori conjunctivita (Scott, 2001, Griffin, 2001).

Dermatita atopică este totuși, în primă instanță, un diagnostic clinic al unui sindrom ce reprezintă manifestarea unei reacții de hipersensibilizare ca urmare a acțiunii unor factori alergizanți diverși (Olivry, 2009; 2007).

Cauzele determinante sunt genetice și de mediu, ceea ce duce la o predispoziție de rasă, familială și de individ. Dermatita atopică poate să apară la câini din orice rasă dar există unele puternic predispuse (Boxer, Chihuahua, Gordon Setter, Yorkshire Terrier, Shar Pei, West Highland White Terrier, Scottish Terrier, Lhasa apso, Shi-tzu, Dalmațian, Mops, Golden Retriever, Irish Setter, Labrador, Cocker, Schnauzer, Ciobănesc belgian, Ciobănesc german, Shiba Inu ) și chiar dacă se consideră că debutul poate fi undeva între 6 luni și 7 ani, cel mai des primele manifestări apar între 1 și 3 ani. Lista cu rasele predispuse la dermatită atopică variază de la un autor la altul, fiind dificil de stabilit cu rigurozitate. Anumite rase pot fi predispuse dezvoltării unor forme severe, precum Shar Pei și West Highland White Terriers (Scott, 2001).

Dermatita atopică este raportată adesea la câinii de rasă, selecția continuă și consangvinizarea putând să contribuie la creșterea incidenței acestei boli (Bensignor, 2000).

De multe ori, studiile care urmăresc predispozițiile rasiale în dermatita atopică nu iau în calcul distribuția raselor în zona geografică studiată sau în cadrul populației de câini vizate (McNally, 2002). De asemenea, mulți autori menționează un număr mai mare de cazuri în rândul femelelor dar acest aspect nu este clarificat încă (Scott, 2001).

Declanșarea clinică a bolii este determinată de prezența alergenilor specifici incriminați (acarieni din praful de casă, scuame, pene, lână, polenuri) dar și a altor factori cu potențial alergen (paraziți externi sau interni, proteine animale) ce determină apariția efectului de sumăție, cu depășirea valorii de prag. Aeroalergenii pătrund în organism pe cale respiratorie și transcutanat, dar ei pot fi și sunt deseori ingerați odată cu hrana, în timpul rosului, linsului jucăriilor și suprafețelor, determinând absorbția intestinală a acestora. Orice factor care determină iritație la nivelul pielii sau disfuncții ale filmului lipidic facilitează absorbția lor la nivelul epidermului (Solcan și col., 2003).

Inițial, semnele clinice pot fi sezoniere pentru ca mai apoi să devină perene (aproximativ 80% din cazuri). De asemenea, la 80% din cazuri primele semne apar în perioada primăvară-toamnă iar la 20% pe timpul iernii (Scott, 2001).

Dermatita atopică este a doua cauză, ca importanță și frecvență, a apariției pruritului la câine, după dermatita alergică la purici. (Scott, 2001). Incidența reală a bolii nu este cunoscută, totuși se presupune o prevalență situată între 3% și 15 % (Scott, 2001). Uni autori (Hillier și Griffin, 2001) au observat că aceste valori fluctuează și în funcție de tipul de clinică în care s-au realizat studiile (generalistă, dermatologică privată, universitară), între 3,3% și 30%. O mare parte dintre studiile epidemiologice făcute sunt retrospective, bazate pe cazuri înregistrate la mai multe clinici veterinare dintr-o anumită zonă geografică. De multe ori însă, la aceste cazuri nu sunt specificate criteriile de diagnostic diferențial sau datele referitoare la tipul de populație canină din zona respectivă (distribuția generală a câinilor pe zone geografice, pe rase, distribuția raselor pe zone geografice, a cazurilor pe sezoane etc.) (Nodtvedt, 2006).

Ca factori favorizanți mai sunt menționați: fătarea puilor în sezoanele de înflorire ale plantelor locale, expunerea timpurie și repetată la alergeni, creșterea densității umane (expunerea la poluanți diverși, creșterea concentrației de alergeni specifici activităților umane, efectul stresant al mediului urbanizat), alimentația de tip comercial (Hillier, 2001; Prelaud, 1999).

Un studiu realizat în Anglia a surprins faptul că numărul crescut de câini atopici în sudul țării are legătură cu clima, poluarea, tipul de apă, gradul de polenizare al plantelor locale,

depunerile minerale. Autorii susțin că temperaturile medii anuale din aceste zone pot acționa ca declanșatori ai atopiei prin efectul iritativ al transpirației abundente, prin vasodilatație locală (absorbție crescută transcutanată a alergenilor și facilitarea procesului inflamator) sau prin creșterea numărului de alergeni din mediu (polenuri, acarieni – aceștia preferă temperaturi de 20°-30° C și o umiditate relativă de aproximativ 50%) (McNally și col., 2002).

Expunerea la vânt poate determina xeroză cutanată, accentuând defectele barierei epidermice deja existente la indivizii atopici (Solcan și col., 2003).

Caracterul sezonier al acestei boli (în perioada de debut a bolii cel mai adesea) poate orienta clinicianul spre alergenii incriminați. Căinii la care boala debutează în perioada de primăvară – toamnă sau care au reacutizări în această perioadă sunt cel mai probabil alergici la polenuri diverse, fără a se exclude participarea prafului de casă. Alergenii care determină sensibilizarea pot fi identificați prin teste alergice (intradermoreacții și determinări serologice) dar și prin cercetarea florei locale (unii pot fi aduși de vânt de la mare distanță). Indivizii care fac boala iarna (mai ales dacă în sezonul cald stau afară) sunt sensibilizați la praful de casă (acarieni, scuame umane sau de pisică, lână, fulgi, pene, excremente de gândaci etc.) (Scott, 2001; Hill, 2001).

Alergenii principali implicați în producerea dermatitei atopice sunt aeroalergenii, aceștia 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, măsline, stejar, frasin, mesteacăn etc.), scuame umane și de pisică, spori de ciuperci (*Alternaria spp.*, *Cladosporium spp.* etc.), acarienii de stocaj din alimentele industriale uscate, excrementele 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).

În identificarea alergenilor implicați în declanșarea dermatitei atopice contează foarte mult cum sunt alese extractele utilizate pentru testările intradermice sau pentru determinările serologice. Este recomandată utilizarea extractelor care conțin un singur antigen față de amestecurile de antigeni (amestecuri de polenuri, amestecuri de antigeni din praful de casă etc.). De asemenea, trebuie avute în vedere reacțiile încrucișate care apar deseori între unii alergeni înrudiți filogenetic (cum ar fi acarienii din praful de casă și unii paraziți externi ai carnivorelor : *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.*) (Solcan și col., 2003 ; Hill, 2001).

Într-un studiu efectuat în Serbia, 50 de câini cu diagnostic clinic de dermatită atopică și care au avut rezultate pozitive la testările intradermice cu alergeni din mediu și 30 de câini fără semne clinice de dermatită atopică au fost testați utilizând teste intradermice cu extracte de *Ambrosia artemisiifolia*. Aceasta este o plantă larg răspândită și în țara noastră iar polenul ei reprezintă în sine o mixtură complexă de 52 de alergeni diferiți. În timpul sezonului de polenizare (aprox. 100 de zile) concentrația de particule de polen eliberate în aer este foarte mare (aprox. 300 pg/m<sup>3</sup> aer). Extractul utilizat pentru testare avea o concentrație de 1000 PNU/ml. 66% din câinii cu dermatită atopică și 10 din cei clinic sănătoși au avut rezultate pozitive la intradermoreacțiile cu extract de *Ambrosia artemisiifolia*, polenul acestei plante situându-se pe locul 2, după acarienii din praful de casă, ca potențial alergen (Prelaud, 1999 ; Milcic, 2010).

Dintre speciile cunoscute ale genului *Ambrosia*, două au o importanță deosebită în alergologie: *Ambrosia artemisiifolia* L. și *Ambrosia trifida* L. (aceasta fiind mai puțin răspândită). Înfloresc din august până în octombrie, eliberează în aer miliarde de granule de polen care sunt purtate de vânt la mare distanță de sursă.

Speciile de plante care aparțin acestui gen sunt cunoscute ca fiind cele mai nocive din lume, prin alergiile pe care le produc. *Ambrosia artemisiifolia* L., *Ambrosia elatior* L. și *Ambrosia trifida* L. sunt unele din cele mai răspândite și mai importante specii care cauzează alergii. Studii inițiale efectuate pe polen de *Ambrosia artemisiifolia* L. au identificat o varietate de antigene dintre care 5 au fost găsite alergene: 2 fracțiuni majore denumite E și K și 3 fracțiuni minore denumite Ra3, Ra4, Ra5. Polenul acestei specii dă reacții încrucișate cu al altor plante și cu polenul anumitor cereale și legume.

În linii mari, calendarul apariției polenurilor are mici derivații, perioadele de înflorire fiind :

- \*vara târziu și toamna pentru ierburi și buruieni;
- \* sfârșitul primăverii până la mijlocul verii (sfârșit de iulie) pentru graminee;
- \* sfârșitul iernii (februarie) și primăvara timpurie (martie, aprilie) pentru arbori.

Polenurile sunt eliberate începând de dimineața devreme. În orele de după-amiază concentrația lor atinge niveluri maxime, care scad odată cu depunerea lor la începutul serii (Hodișan, 2008)

În funcție de latitudine, altitudine și ani, datele de polenizare pot varia pentru aceeași plantă. Platanul este arborele cel mai adesea incriminat în alergologia umană. Betulaceele (anin, mestecăn, alun) au polenuri care provoacă cel mai adesea teste cutanate pozitive la câinii atopici. Ele polenizează chiar la începutul primăverii (Prelaud, 1999).

Cel mai des incriminate în patogeneza dermatitei atopice sunt polenurile de graminee și ale diferitelor plante ierbacee, în funcție de zonă.

Există 3 direcții majore care au orientat definirea alergenilor implicați în patogeneza acestei boli :

- studiile efectuate pe baza intradermoreacțiilor, a dozărilor serologice de IgE și IgGd specifice și, nu în ultimul rând, studiile efectuate prin tehnicile Western blotting și ELISA care au evidențiat legăturile existente între proteine specifice cu potențial alergen și anticorpii extrași din serul pacientului testat;
- studiile clinice care au arătat regresia bolii la câinii cu dermatită atopică în urma tratamentelor de desensibilizare utilizând tocmai extracte de alergeni din cele identificate prin teste de mai sus;
- presupunerea că dermatită atopică la câine este echivalentă cu cea de la om și deci, declanșată de aceleași tipuri de alergeni (Hill, 2001).

Câinii pot fi alergici fie doar la alergeni din locuințe fie doar la polenuri sau la ambele. Învelișul protector al pielii alcătuit din straturile succesive de corneocite și filmul lipidic poate fi alterat de o serie de enzime (proteaze) produse de acarienii din praful de casă sau cei de stocaj, facilitând astfel absorbția transcutanată (Brazis și col., 2011).

Dat fiind faptul că alergenii se găsesc în componentele structurale ale corpului, capacitatea acestora de a induce reacția de hipersensibilizare nu depinde de viabilitatea acarienilor (Solcan și col., 2003). Într-un studiu făcut în Grecia s-a urmărit evidențierea speciilor de acarieni existente în praful de casă prin colectarea de probe de praf din locuințe cu câini atopici, locuințe cu câini clinic sănătoși și locuințe fără animale de companie. Colectarea probelor s-a făcut cu ajutorul unui aspirator, iar acarienii au fost numărați și identificați după separarea lor prin flotație. *D. farinae* și *D. pteronissimus* au prevalat, regăsindu-se în proporție de 60%, 35%, și 64% în cele trei tipuri de locuințe, respectiv 45%, 35%, 48%. Au mai fost identificați *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* și *Lepidoglyphus destructor*, dar în proporții mai mici. Totodată, nu au fost înregistrate diferențe majore între locuințele cu câini atopici și cele cu câini sănătoși sau între locuințele cu câini și cele fără câini cu privire la încărcătura cu acarieni de praf (Farmaki, 2012).

Într-un studiu publicat în 2008 de Bensignor și Carlotti, din 150 de câini pe care s-au efectuat testări intradermice cu extracte alergenicice din 6 specii de acarieni din praful de casă, *D. farinae* a determinat reacții pozitive la 90% din câinii testați, *D. pteronissimus* la 32%, *Acarus siro* la 35%, *Tyrophagus putrescentiae* la 30%, *Glycyphagus domesticus* la 27% iar

*Lepidoglyphus destructor* la 23%. În unele cazuri s-a putut constata un răspuns pozitiv la un singur acarian, dar în cele mai multe cazuri câinii au reacționat pozitiv la alergeni proveniți de la mai multe specii de acarieni.

Speciile de *Dermatophagoides* sunt prezente atât în habitatul câinilor cât și în blana lor. Din punct de vedere al răspândirii geografice a speciilor de acarieni, Burrows (2006) specifică faptul că *D. farinae* este mai des întâlnit în zonele continentale uscate iar *D. pteronyssinus* în cele mai umede. Dezvoltarea optimă a populațiilor de *D. farinae* are loc la temperaturi cuprinse între 25° C și 30° C cu o umiditate relativă situată între 50% și 60% și un ciclu de viață de aprox. 30 de zile. Ca surse de hrană, acarienii utilizează în special scuame și fragmente de păr de la diverse specii. Drept urmare, casele cu covoare pufoase, cu mobilă tapițată, cu paturi pentru căței, vor avea o încărcătură de acarieni mai mare. Culcușul câinilor reprezintă o sursă constantă de alergeni întrucât aici aceștia se găsesc în cantități mai mari decât în alte surse ale casei. La fel ca și salteaua de dormit în cazul oamenilor, pătuțurile (în special cele din burete sau cu puf) favorizează dezvoltarea unei populații mult mai mari de acarieni prin asigurarea constantă a hranei, păstrarea umidității și temperaturii constante. Cu cât animalul stă mai mult timp într-un loc, cu atât acesta devine un rezervor care, împreună cu blana animalului (în special blana lungă sau cea cu mai multe tipuri de păr), asigură o încărcătură alergenică ridicată, permanentă și mai mult decât disponibilă pentru absorbția de către organism pe cale respiratorie sau transcutanată (Burrows, 2006).

Datele colectate în urma testărilor intradermice și a celor serologice sugerează că *D. farinae* este cel mai răspândit alergen implicat în declanșarea dermatitei atopice la câine în Australia (Mueller, 2000), Marea Britanie (Foster, 2003), Europa (Bensignor, 2002), Japonia (Yamashita, 2002).

Pentru om se consideră că alergenii cei mai puternici ai *Dermatophagoides spp.* sunt conținuți în membrana ce înconjoară excrementele. Cei majori pentru om sunt clasificați în 4 grupe, grupa I fiind cea mai importantă : Der.f 1 și Der.p 1, Der.f I 2 și Der.pI 2. Alergenii din grupa I, cu o greutate de aprox. 25 kD, sunt termosensibili și prezenți în excrementele acarienilor. Ei posedă o similitudine structurală importantă (85%). Antigenii din grupa II, cu o greutate inferioară (14kD) și termostabili, sunt antigeni corporali.

La câine, cu extracte de origini diferite, pentru o aceeași concentrație, se observă 38% până la 80% teste pozitive la *D. farinae* și doar 2% până la 11% la *D. pteronyssinus*. Este probabil ca alergenicitatea încrucișată foarte puternică la om între cei doi acarieni să nu existe și

la câine. Acesta din urmă recunoaște Der. f 2, Der. f 15, Der. f 18 dar nu și Der. f 1, Der. p 1, Der. p 2 (Prelaud, 1999; Guaguere, 2007 ; Zur și col., 2012).

Alți alergeni din mediul înconjurător mai pot fi scuamele umane, de pisică, de câine, de cal, bovine, rozătoare, pene și puf de la diverse păsări, gândacii de bucătărie. Scuamele de pisică reprezintă unul din alergeni cei mai puternici pentru om. S-a reușit izolarea unei fracțiuni majore, numită Fel. d 1, și standardizarea extractelor a permis ameliorarea considerabilă a calității diagnosticului de alergie la astfel de scuame. În cazul pacienților umani care prezintă o astfel de alergie există și o sensibilizare concomitentă la puricii de pisică, *Ctenocephalides felis felis*. Acest fapt ar putea să constituie o sursă de reacții fals pozitive la scuamele de pisică în cazul câinilor alergici la înțepăturile de purici (Prelaud, 1999; Hill, 2001).

Penele pot fi alergizante prin intermediul așternuturilor de pat, dar este vorba despre un alergen slab, care constituie mai ales mediu de dezvoltare pentru acarienii. Acarienii care trăiesc în penele de porumbel (*Diplsegidia columbae*) reprezintă 10% din greutatea lor proteică. Ei sunt alergizanți (dau reacții încrucișate cu *Dermatophagoides spp.*) și au fost considerați responsabili de manifestările observate la crescătorii de porumbei din Australia.

În ceea ce privește gândacii de bucătărie, este posibil să existe o reală sensibilizare a câinilor cu atopie, dincolo de orice reactivitate încrucișată cu acarienii și cu *Ctenocephalides felis felis* (Prelaud, 1999; Zur și col., 2012).

Kapokul, inul sau bumbacul sunt frecvent testate, dar puterea lor alergenică este redusă.

Extractele de piretru, care intră în compoziția a numeroase insecticide, pot fi alergizante. În SUA sunt frecvente reacțiile încrucișate cu ambrozia.

Câinii brutarilor se pot sensibiliza la făină sau la moliile de făină (*Ephestia*). De asemenea, statusul imunitar al animalelor poate reflecta anumite obiceiuri ale proprietarilor : alergia la fum de tutun sau de marijuana (Prelaud 1999; Solcan și col., 2011).

Dermatita atopică poate să apară și pe fondul unor factori alimentari, purtând denumirea de atopie indusă alimentar FIAD-*food induced atopic dermatitis*, fiind recunoscut acum faptul că exprimarea clinică a acestei forme este identică cu cea indusă de alți factori (Picco și col., 2008).

Provocarea alergenică determină semne clinice atunci când este depășită valoarea prag a individului. Acest fenomen este influențat de intergitatea structurală și funcțională a barierei cutanate și gradul de permeabilitate al acesteia față de alergeni.

Valoarea prag poate fi depășită: printr-o încărcătură crescută a alergenilor cu care animalul ia contact în mod constant sau prin cumularea mai multor tipuri de alergeni din surse diferite – efectul de sumă (aeroalergeni, alergeni alimentari, saliva de purici). Intervenția unei



reații iritative (intoleranță alimentară, dermatită de contact) poate să scadă valoarea prag individuală (Marsella, 2001).

Dat fiind că dermatita atopică poate fi reacutizată de provocări alergice din alte surse decât cele inițiale, se întâmplă des ca aceasta să evolueze în paralel (sau suprapus) cu alte alergii ( Nodtvedt, 2007).



## CAPITOLUL II

### Patogeneză

## CHAPTER II

### Pathogenesys

IgE (anticorpul reaginici) este considerată a fi determinantă în patogeneza dermatitei atopice atât la om cât și la câine și implicată nu doar în capturarea antigenului cât și în declanșarea semnelor clinice. Inițial ea a fost corelată cu declanșarea patogenezei în dermatitele alergice alimentare. Din punct de vedere histopatologic, leziunile întâlnite în dermatita atopică seamănă mai mult cu cele observate în biopsii cutanate efectuate la 6-24 ore după injectarea alergenului în piele, decât cu cele făcute după 15-20 min, ceea ce indică importanța reacțiilor alergice întârziate IgE dependente (Halliwell, 2001).

Au fost izolate două fracțiuni ale IgE diferite din punct de vedere al activității biologice, ambele cu caracteristici tipice pentru IgE. Ele diferă din punct de vedere al: proprietăților cromatologice, capacității de legare a proteinei A și a capacității de a recunoaște anumiți antigeni. Ele reprezintă două izotipuri distincte de IgE și explică astfel de ce titruri ridicate de IgE, chiar alergen specifică, au fost întâlnite și la câini normali fără semne clinice de dermatită atopică (Halliwell, 2001).

Dermatita atopică a fost împărțită în două tipuri: intrinsecă și extrinsecă pe baza prezenței sau absenței IgE alergen-specifice (Tokura, 2010).

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 mediatorii pro-inflamatorii) (Hill, 2001).

Mastocitele se găsesc în dermul pielii la câine și se grupează în jurul capilarelor sanguine. Concentrația mastocitelor dermice variază cu zona corporală în ordine descrescătoare astfel: urechi, vulvă, prepuț, scrot, anus, perineu, cap, pleoapa superioară, zona cervicală dorsală,

pleoapa ventrală, torace lateral, zona cervicală ventrală, lateral coapse, abdomen ventral, buze, dorsal, medial coapse, pernute plantare, trufă. Cea mai mare concentrație de mastocite este prezentă în conchia auriculară și în zona interdigitală (corespunzând zonelor cu prurit incipient: urechi și lăbuțe) iar cea mai mică la nivelul trupei (Auxilia, 2000; Hill, 2001).

Mastocitele canine pot să răspundă atât la stimuli IgE dependenți cât și la stimuli IgE independenți. Diferențierea și proliferarea mastocitelor adulte se face la locul de acțiune prin intervenția factorului celular stem (factor chemotactic pentru mastocite găsit în concentrații crescute în pielea câinilor atopici) și a unor interleukine produse de limfocitele T: IL3, IL4, IL9, IL10, implicate în proliferarea mastocitelor de la nivelul tractusului gastro-intestinal, dar cu o posibilă acțiune asupra celor de la nivelul pielii (Hill, 2001).

Mastocitele își exercită funcțiile prin sintetizarea și eliberarea de mediatori pro-inflamatori. Acest proces începe prin interacțiunea dintre antigen și IgE specifică și legarea de suprafața celulelor prin intermediul receptorului de înaltă afinitate FcεRI. Activarea acestui receptor determină o cascadă de reacții biochimice care implică proteina G, tirozin-kinaza, inozitol-trifosfat, protein-kinaza C, activarea canalelor de Ca și rearanjarea citoscheletului pentru a putea permite migrarea granulelor mastocitare până când ajung în contact cu membrana și se sparg eliberându-și conținutul (histamina, triptaza, chimaza, leucotrienele, TNFα) (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 câinii normali atât la stimuli imunologici cât și la cei non-imunologici (Marsella, 2001).

Un studiu comparativ a arătat că în pielea câinilor atopici se găsește o concentrație mai mare de mastocite comparativ cu pielea câinilor normali, la nivel dorsal și abdominal, dar nu și în zona cervicală laterală. Mastocitele câinilor atopici sunt căptușite cu IgE legate de membrana celulelor și manifestă o tendință crescută de a elibera granule cu mediatori pro-inflamatorii (Hill, 2001). De asemenea, s-a observat fenomenul de degranulare selectivă a mastocitelor cu granule heterogenice (Schlotter, 2009).

Eozinofilele provin din măduva osoasă, se dezvoltă sub influența IL-3 și IL-5 și GM-CSF și sunt atrase în zonele inflamatorii de factori chemotactici precum histamina, componenta complementului 5a, leucotriena B4, extracte parazitare, eotaxina 1 și 2 și RANTES. La locul inflamației manifestă atât activitate fagocitară cât și secretorie. Și eozinofilele pot degranula ca răspuns la stimuli IgE dependenți și IgE independenți dar, spre deosebire de mastocite și bazofile, care degranulează rapid, acestea eliberează încet produșii lor de secreție (proteina

bazică majoră, proteina eozinofilică cationică, peroxidaza eozinofilică, enzime lizozomale). Acești produșii au efecte helmintotoxice, citotoxice, bactericide, și stimulează degranularea mastocitelor (Hill, 2001).

Eozinofilele sunt crescute de aproximativ 10 ori în pielea câinilor atopici însumând aproximativ 4% din totalul celulelor inflamatorii locale. Totuși numărul mastocitelor poate fi de 2-10 ori mai mare decât atât iar numărul mononuclearelor chiar și de 100 de ori mai mare (Hill, 2001).

Toate limfocitele T răspund la stimularea antigenică prin intermediul unui complex structural numit receptor T, din structura căruia o componentă majoră este CD3. Înafară de acestea, mai intervin 2 subunități ce sunt implicate în recunoașterea antigenică: la unele celule ele sunt  $\alpha$  și  $\beta$  iar la altele  $\gamma$  și  $\delta$ . Receptorul  $\alpha\beta$  este prezent la mai mult din 95% din limfocitele T periferice, pe când receptorul  $\gamma\delta$  este prezent pe suprafața limfocitelor T din anumite zone ale corpului, cum ar fi epiteliul intestinal, uterul, limba, pielea (Hill, 2001).

Limfocitele care fac parte din infiltratul prezent în piele în dermatita atopică posedă ambii receptori  $\alpha\beta$  și  $\gamma\delta$ . În derm, numărul limfocitelor T  $\alpha\beta$  este mult mai mare decât al celor  $\gamma\delta$ . Populația limfocitară T din epiderm însă este mai echilibrată sau uneori dominată de tipul  $\gamma\delta$  (Hill, 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 lezională a câinilor cu atopie față de pielea non-lezionată sau cea a indivizilor sănătoși. În pielea non-lezionată există un infiltrat de tip CD4 și CD8, dar fără o predominanță anume (Marsella, 2001).

La pacienții atopici se întâlnește un profil citokinic de tip Th2, cu predominanța IL-4 și IL-5. Citokinele IL-3, IL-5 și GM-CSF activează eozinofilele și facilitează infiltrațiile tisulare. IL-6 este importantă în producția de IgE IL-4-dependentă și este secretată după stimularea antigenică la pacienții atopici atât *in vivo* cât și *in vitro*, corelându-se cu severitatea reacțiilor de tip întârziat. TNF $\alpha$  este crescut la 2 ore după stimularea antigenică la pacienții cu dermatită atopică (Marsella, 2001).

Ca urmare a efectuării testelor intradermice cu extracte alergice purificate apare inițial o reacție imediată (după 15-20 min), reprezentată de o papulă apărută la locul de injecție. Aceasta este identică cu papulele ce apar în urticarie și în reacțiile de hipersensibilizare de tip I în general și se datorează interacțiunii dintre histamină și microcapilarele locale, fiind de fapt expresia unui edem dermic local (Hill, 2001). Degranularea mastocitară este responsabilă de

apariția edemului și mai tâziu, a infiltratului celular. Reacțiile întârziate apar după aproximativ 6 ore și sunt determinate de un aflux local de neutrofile, eozinofile, bazofile și în final celule mononucleare, printre care și limfocite T predominant  $\alpha\beta$ . Aceste aspecte histopatologice sunt foarte asemănătoare cu cele observate în dermatita atopică, ceea ce indică faptul că reacțiile de tip întârziat ar putea fi mai relevante din punct de vedere clinic decât cele imediate (Hill, 2001). Reacțiile întârziate sunt caracterizate de eritem și îngroșarea pielii în zona inoculată, la 6-12 ore post-injectare. Totuși, reprezentative pentru infiltratul apărut sunt celulele dendritice prezentatoare de antigen tip CD1, găsite în număr dublu față de limfocitele T (Hill, 2001).

Diferențele care apar între reacțiile de tip întârziat și leziunile din dermatita atopică sunt: lipsa limfocitelor T tip  $\gamma\delta$  și a hiperplaziei celulelor Langerhans, lipsa spongiozei și acantozei. Aceste diferențe pot fi puse pe seama diferitelor perioade de timp dintre provocarea alergică și efectuarea preparatelor (Hill, 2001).

O barieră epidermică defectă este o condiție pentru asigurarea penetrării unor alergeni cu masă moleculară mare precum cei ai acarienilor din praful de casă sau polenurile. Permeabilitatea acestei bariere rezidă în stratul cornos, țesut multistratificat alcătuit din corneocite anucleate, aplatizate, înconjurate de corpii lamelari bogați în ceramide, colesterol și acizi grași liberi. Aceste componente hidrofobe reduc pierderea transepidermică de apă determinând deshidratarea pielii. Dovezi pentru un rol primar al defectelor barierei cutanate în declanșarea atopiei sunt mai multe, printre care și prezența aproape constantă a defectelor apărute în procesul de sinteză al filagrinei în pielea atopică non-lezionată, care se agravează în cea lezionată și care sunt asociate cu severitatea bolii. Alte defecte ale barierei cutanate ce apar în atopie sunt referitoare la involucrină și loricrină (Schlotter, 2009).

La nivelul pielii atopice au fost observate defecte în metabolismul acizilor grași esențiali cu deficite în ceea ce privește metabolizii rezultați din aceștia. Acest lucru este pus pe seama unor disfuncționalități ale delta 5 și delta 6 desaturazei. Acizii grași esențiali contribuie la asigurarea unei structuri și funcționalități normale a epidermului și de asemenea, au activitate imunomodulatoare, pro sau anti inflamatoare (Schlotter, 2009).

Pielea lezională atopică conține multe celule mioide: eozinofile, macrofage, mastocite. Aceste celule sunt importante producătoare de mediatori lipidici cum ar fi LTB<sub>4</sub> și PGE<sub>2</sub>. Unul din rolurile LTB<sub>4</sub> este să direcționeze limfocitele T spre piele (Schlotter, 2009).

Importanța leucotrienelor în dermatita atopică este evidențiată printre altele de efectul benefic al suplimentării tratamentului cu acizi grași esențiali care intră în competiție cu acidul arahidonic pentru cicloxigenază și lipoxigenază ducând la o reducere a sintezei de factori pro-

inflamatori. Concentrații crescute de LTB<sub>4</sub> au fost găsite în pielea eritematoasă, hiperkeratinizată și hiperpigmentată ceea ce confirmă studiile in vitro conform cărora LTB<sub>4</sub> are efect mutagenic asupra celulelor epidermice și a melanocitelor. LTB<sub>4</sub> a fost găsită în concentrații crescute în dermatita atopică, dermatita alergică la saliva de purici, piodermită și seboree. LTB<sub>4</sub> este crescută în pielea lezionată față de cea non-lezionată atopică. LTB<sub>4</sub> și LTC<sub>4</sub> sunt secretate și eliberate spontan la pacienții cu dermatită atopică; activitatea LTA<sub>4</sub>-hidrolazei este crescută în atopie, iar concentrația acestei enzime se corelează cu severitatea bolii. Dintre toate leucotrienele cu sulf, LTC<sub>4</sub> este cea care este eliberată în cantitățile cele mai mari după stimulare antigenică, reprezentând mai mult de 85% din totalul leucotrienelor cu sulf. Concentrații maxime de LTC<sub>4</sub> sunt atinse la 4-6 ore după stimulare și se corelează cu severitatea reacțiilor cutanate întârziate (Marsella, 2001).

Keratinocitele pielii atopice produc, după stimularea mecanică, diverse citokine și chemokine. Printre altele produc și limfopoetina timică stromală ce activează celulele dendritice și le determină să stimuleze limfocitele T naive să producă IL-4 și IL-13 (posibilă explicație pentru legătura dintre scărpinat – stimul mecanic și infiltratul Th2 din piele ce apare odată cu inflamația).

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.

Superantigenele stafilococcice stimulează keratinocitele să prezinte antigenele limfocitelor T CD4. Keratinocitele prezentatoare de antigen pot deveni însă țintele limfocitelor Th2 și să fie lizate de acestea, contribuind la aspectul de spongioză observat histopatologic la nivelul pielii în atopie.

La nivelul sistemului imunitar al pielii o importantă celulă prezentatoare de antigene este celula Langerhans, crescută numeric în pielea atopică lezionată față de cea non-lezionată sau sănătoasă. Celulele Langerhans canine (MHC II CD1a IgE) exprimă lanțurile  $\alpha$  și  $\gamma$  la nivelul receptorilor de înaltă afinitate pentru IgE (Fc $\epsilon$ RI), nu și lanțul  $\beta$ , ceea ce înseamnă că au o funcție mediată de receptor (Schlotter, 2009).

Prin studii de imunofluorescență, s-a dovedit, la câini cu atopie, prezența atg Der f 1 (atg major *Dermatophagoides farinae*) în stratul subepidermic după un test de provocare epicutanată, ceea ce confirmă penetrabilitatea crescută a barierei epidermice.

S-a mai observat că grosimea și densitatea depozitelor adipose din stratul cornos sunt reduse în pielea non-lezionată atopică față de cea sănătoasă la câinii atopici iar corpii lamelari prezintă defecte structurale (Schlotter, 2009).

Ceramidele ocupă cel mai mare procent din lipidele componente ale corpiilor lamelari. Restul îl reprezintă colesterolul și acizii grași esențiali. La câinii atopici s-a constatat că ceramidele 1 și 9 sunt mult scăzute în pielea atopică non-lezionată față de cea normală, dar valoarea colesterolului este crescută. Deficiența în ceramide se corelează cu pierderea transepidermală de apă (TEWL-*transepidermal water loss*) și deci, cu apariția xerozei cutanate.

Sinteza crescută de citokine și eicosanoide pro-inflamatorii împreună cu expresia mărită a unor molecule de adeziune reprezintă factori cheie în patogeniza dermatitei atopice. Acizii grași polinesaturați Omega3 (PUFA-*polyunsaturated fatty acids*) pot să reducă producția acestor metaboliți, în primul rând prin înlocuirea acidului arahidonic, ca principal substrat în sinteza eicosanoidelor la nivelul fosfolipidelor membranare din celulele inflamatorii și, secundar, prin inhibarea metabolismului acidului arahidonic prin faptul că atât Omega3 cât și Omega6 intră în competiție pentru același set de enzime. Omega3-PUFA modifică și fluiditatea membranei celulare, afectând interacțiunile intercelulare, expresia receptorilor de suprafață și transducția semnalelor. PUFA și metaboliții lor reprezintă liganzi pentru diverși factori nucleari și deci, influențează expresia genelor (Schlotter, 2009).

Există două teorii în ceea ce privește calea de provocare antigenică: o cale aeriană – conform căreia alergenii sunt inhalați și apoi determină reacția din partea organismului și o cale transcutanată – conform căreia alergenii care intră în contact cu pielea determină transcutanat reacția din partea organismului. Ca răspuns la antigenii administrați sub formă de aerosoli, în unele studii, s-au constatat fenomene respiratorii similare cu cele din astmul de la om dar și dermatită predominant podală asociate cu creșterea nivelului de histamină bronșică și a PGD<sub>2</sub> (Hillier, 2001).

La câinii atopici leziunile apar în zonele ventrale cu pilozitate redusă în mod natural (axilar, inghinal, interdigital). Cele din jurul ochilor pot să apară ca urmare a autotraumatizării și a iritației date de conjunctivita alergică. La fel, zonele flexurale (anterior cot) și cele supuse fricțiunii (axilar) pot să permită pătrunderea alergenilor prin microleziunea continuă a epidermului.



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE

DIPOSDRU



În preparatele histopatologice, celulele Langerhans prezentatoare de antigen se găsesc în număr mai mare în pielea lezionată a câinilor atopici față de cea non-lezionată sau normală. La câinii atopici celulele Langerhans exprimă IgE legate de membrană și sunt responsabile de producerea reacțiilor pozitive cutanate în testul *patch* realizat la om (Olivry, 2001).



## CAPITOLUL III

### Tablou clinic

## CHAPTER III

### Clinical manifestations

Manifestările clinice ale dermatitei atopice includ semne și leziuni primare și secundare. Trebuie avut în vedere faptul că dermatita atopică se poate manifesta pe o perioadă variabilă în mod nespecific, doar prin otită externă sau prin infecții ale pielii, ambele recurente. Ca semn primar și prezent pe toată durata episoadelor acute, cel mai important este pruritul cortico-sensibil. Ca leziuni primare, cel mai des se întâlnește o erupție eritematoasă sau papulară, localizată în zonele flexurale (cot, coapse), pe abdomenul inferior, pavilionul urechilor, extremitățile membrelor și față. Acestea sunt și zonele unde pruritul apare inițial și unde este mai intens, chiar dacă se generalizează cu timpul (Bizikova, 2015).

Ca leziuni secundare putem întâlni alopecia produsă prin grataj și lins insistent, escoriații, eroziuni, hiperpigmentare și lichenificare apărute consecutiv iritației cronice. Lezionarea pielii va facilita și va grăbi apariția infecțiilor de tip bacterian și/sau levuric. De asemenea, seboreea umedă sau uscată ce apare în unele cazuri contribuie și ea la dereglarea microflorei pielii (Bizikova, 2015).

Alopecia apare de obicei localizat în zonele de flexie ale coatelor, periorbital, pe față, pe urechi, pe fața internă și laterală a coapselor, pe abdomenul ventral, pe lăbuțe și interdigital. Uneori ea se poate întinde și pe laturile toracelui sau în zona dorso-lombară, în funcție fie de rasă (Ciobănescul german) sau de alte alergii ce evoluează concomitent cu atopia (la saliva de purici). Leziunile primare se transformă în secundare în decurs de una-două săptămâni.

Tabloul clinic general poate fi atribuit unei multitudini de boli: infestație cu purici, râie, alergie alimentară, dismineraloze, disvitaminoze, boli congenitale ale pielii, piodermite, malassezioză.

Pentru diagnosticul clinic s-au întocmit de-a lungul timpului mai multe seturi de criterii ce trebuie urmărite la pacienții cu suspiciune de atopie, având mai mult sau mai puțin și influența criteriilor din medicina omului (Bizikova, 2015). Primele îi aparțin lui Willemse (1988), urmate apoi de criteriile lui Prelaud (1998) și de cele ale lui Favrot (2010). În funcție de setul ales, pacientul trebuia să îndeplinească 3 sau mai multe criterii din una sau mai multe liste, pentru a fi atopic (DeBoer, 2001; Favrot, 2010). Totuși, studiile clinice și cele tip bibliografic privind diagnosticul clinic sunt de acord asupra faptului că în realitate aceste liste nu constituie un instrument aplicabil majorității cazurilor de atopie la câine, ci mai degrabă o serie de criterii orientative.

Un alt instrument, utilizat mai degrabă pentru exprimarea severității bolii la un pacient și pentru verificarea eficacității tratamentului aplicat, este scorul *CADESI* – *canine atopic dermatitis extension and severity score* (omolog SCORAD din medicina omului), publicat pentru prima dată de Olivry în 1997 și modificat ulterior atât de autor cât și de alții în funcție de datele constatate în clinică (Bizikova, 2015). Acesta are aplicabilitate, dar lipsa de standardizare a metodelor și a evaluărilor efectuate precum și existența mai multor versiuni omologate sau nu, nu permite obținerea unor rezultate omogene de la un studiu la altul (Taszkun, 2010).

Dermatita atopică are deseori tendința de a se complica cu infecții bacteriene și levurice. Piodermita la câine poate fi produsă de un număr mare de specii bacteriene, printre care de obicei predomină *Stafilococcus pseudintermedius*. Dintre levuri, cel mai des incriminată este *Malassezia pachidermatis*. Piodermita poate fi suspionată atunci când există zone bine delimitate alopecice, eritematoase, acoperite cu serozități sau cruste, sau chiar o secreție excesivă de sebum cu miros modificat însoțită de inflamația locală a zonelor abundente în glande sebacee. Putem presupune o hipersensibilizare bacteriană dacă se observă un halou roșiatic ce delimitează aceste zone sau colerete epidermice. Pe lângă suprainfectarea leziunilor de pe suprafața corpului, mai putem întâlni infecții localizate la nivelul unghiilor, buzelor, a perilor specializați de pe față (foliculită), urechii externe, pliurilor faciale (a căror umiditate întreține un microclimat favorabil supracolonizării bacteriene și levurice), pliurilor dorsale ale cozii (la rasele care țin coada în tirbușon), la nivelul prepuțului. De asemenea, cca. 27,7% din câinii cu dermatită atopică au și saculită anală (Medleau, 2003; Lee Gross, 2005; Joyce și col., 2010).

Ca factori alergizanți pot interveni și agenții infecțioși, prin numeroasele fracțiuni proteice structurale sau eliminate (ca toxine sau metaboliți), accentuând pruritul și iritația. Se crează astfel un cerc vicios iritație-infecție-iritație (Bensignor, 2000; Hill, 2002; Hnilica, 2011).

## CAPITOLUL IV

### Aspecte histopatologice

## CHAPTER IV

### Histopathology aspects

Cel mai des întâlnite leziuni histopatologice în dermatita atopică sunt hiperplazia epidermului (Fig.1), paracheratoza, hipercheratoza, hiperpigmentarea, îngroșarea stratului granulos (hipergranuloza), spongioza, melanoza, afluxul leucocitar (Scott, 2001; Olivry și col., 2001).

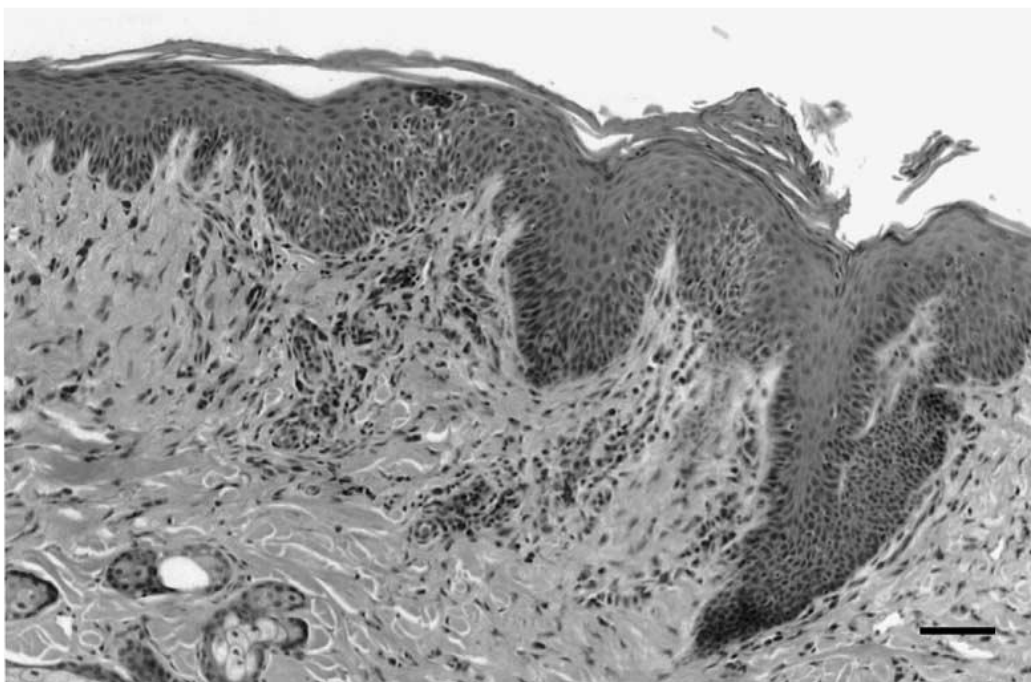


**Fig. 1 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatita atopică: hiperplazie, dermatită perivasculară spongiotică superficială. Colorația HE (Olivry, 2001)**

**Pic. 1 Skin histopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: hyperplasia, perivascular spongiotic superficial dermatitis. HE (Olivry, 2001)**

Escoriațiile sunt destul de frecvente, mai rar însă se observă eroziuni sau ulcere. Leziunile dermului constau în congestie, vasodilatație, infiltrații perivascularare predominant cu neutrofile și monocite. Anexele pielii suferă modificări reduse, în special la nivelul glandelor sebacee, unde intervine hiperplazia.

Tiparul histopatologic al dermatitei atopice canine a fost descris ca fiind unul dominat de inflamație perivasculară hiperplazică și spongiotică cu caracter cronic de cele mai multe ori, microagregate de celule Langerhans (Fig. 2) în straturile superioare ale epidermului, numeroase limfocite T și eozinofile (la care s-a putut observa exocitoza granulelor cu molecule proinflamatoare).

Mai rar s-au constatat microabcse eozinofilice (Fig. 3) sub stratul cornos sau eozinofile în procesul de degranulare la limita dintre stratul spinos și cel granulos.

La nivel dermic au predominat limfocitele T, celulele dendritice cu rol în prezentarea antigenului și uneori, un număr mai mare de mastocite. Și în derm se pot observa eozinofile degranulate, dar mai puține decât în epidermă (Olivry, 2001).

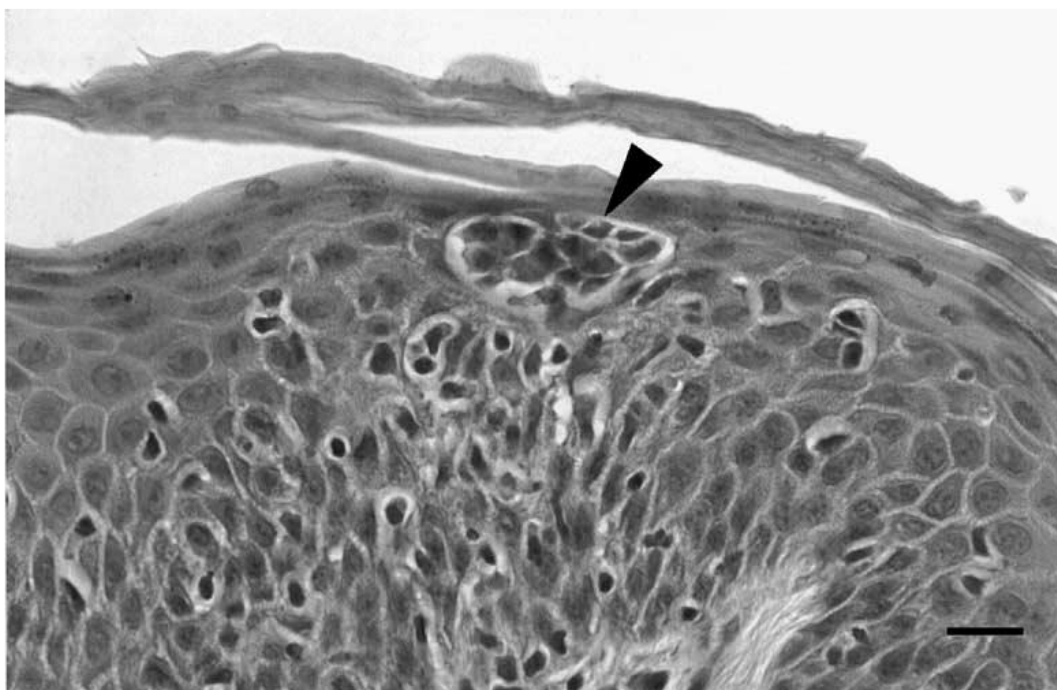


**Fig. 2 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatită atopică: aglomerare de celule Langerhans imediat sub stratul cornos. Colorația HE (Olivry, 2001)**

**Pic. 2 Skin hystopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: Langerhans cells conglomerates right beneath the squamous layer. HE (Olivry, 2001)**

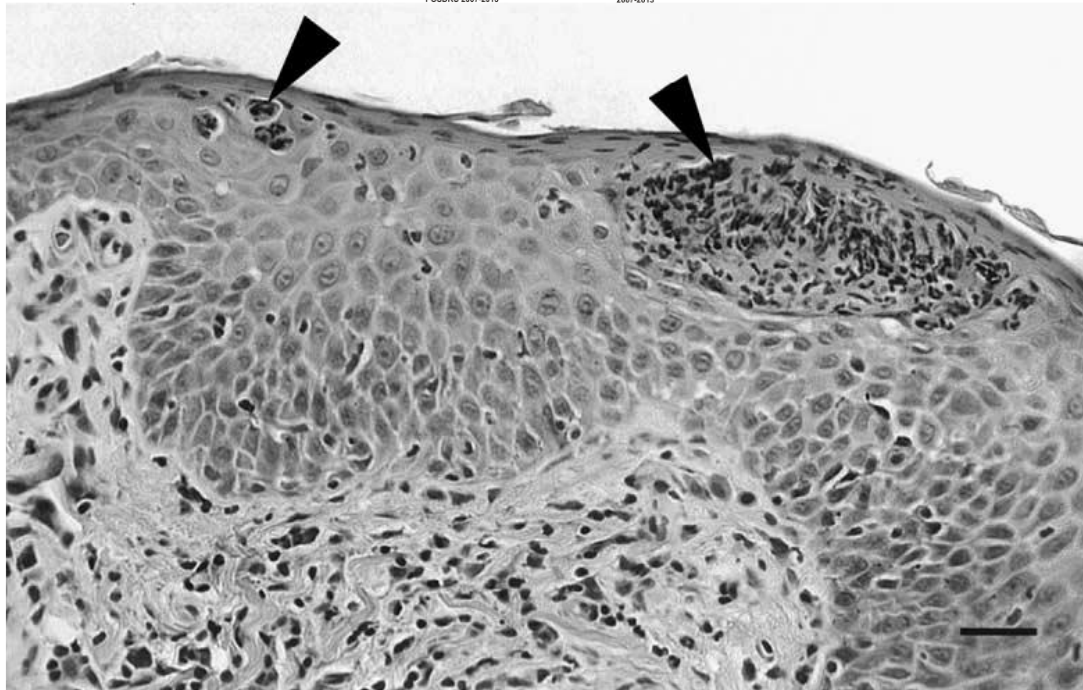


**Fig. 3 Aspect histopatologic din pielea unui câine cu dermatită atopică: microabcese eozinofilice imediat sub stratul cornos. Colorația HE (Olivry, 2001)**

**Pic. 3 Skin hystopathology aspect from a dog with atopic dermatitis: eosinophylic microabcesses right beneath the squamous layer. HE (Olivry, 2001)**

## CAPITOLUL V

### Diagnostic

## CHAPTER V

### Diagnostics

Diagnosticul în dermatita atopică se realizează având în vedere: anamneza, examenele clinice și paraclinice și răspunsul terapeutic.

Anamneza, în mod ideal, ar trebui să cuprindă date despre vârsta, rasa și proveniența câinelui, eventual date despre părinți și frați, data apariției primelor semne și circumstanțele, care au fost primele semne de dermatită și cum au evoluat acestea, alte semne non-dermatologice care au precedat sau au evoluat concomitent cu cele cutanate, date despre mediul de viață al animalului, despre alimentația acestuia și schimbările survenite, eventuale tratamente efectuate și răspunsul la acestea, alte afecțiuni (Solcan și col., 2011).

Examenul clinic trebuie să urmărească tipul de leziuni existente pe pielea animalului, localizarea acestora, gradul de extindere și severitatea lor. Prezența pruritului va fi constatată fie în timpul examinării fie date referitoare la acesta vor fi oferite de către proprietar în cursul anamnezei: localizarea, intensitatea, extinderea, momentul apariției, dacă a precedat sau nu leziunile cutanate primare, dacă este mutilant (Jasmin, 2011).

Ca leziuni primare pot fi constatate pete eritematoase, erupții papulare urmate de cruste, alopecie autoindusă prin grataj, pustule, seboree umedă sau uscată. Consecutiv gratajului continuu și a iritației cronice, în decurs de una-două săptămâni, leziunile primare pot evolua în secundare: eroziuni, escoriații, hiperpigmentare, lichenificare (Scott, 2001).

Tipică pentru dermatita atopică este localizarea leziunilor primare, înainte ca acestea să înceapă să se generalizeze. Pruritul, eritemul și alopecia apar frecvent pe conchiile auriculare, pe față, periorbital, în zona de flexie a coatelor, în zona axilară, abdominală ventrală, pe fața internă a coapselor și interdigital. Un pacient se poate prezenta la consult fie cu leziuni primare sau secundare pe aceste zone și cu leziuni primare în alte zone ale corpului. Rar se întâmplă ca un pacient să fie într-un stadiu atât de avansat încât să aibă doar leziuni secundare generalizate (Scott, 2001; Nolli, 2014).

Frecvent apar și complicații bacteriene și/sau micotice sub formă de foliculită, piodermită superficială sau profundă, malassezioză, pododermatită, abcese uneori fistulizate, plăgi (*“hot-spot”*), leziuni de hipersensibilizare bacteriană.

Alături de semnele clinice cu localizare strict cutanată mai pot fi întâlnite o serie de manifestări ale atopiei (boli atopice) și care pot preceda dermatita propriu-zisă sau chiar pot constitui unica formă de manifestare: otita externă cronică recidivantă, conjunctivita, rinita alergică, manifestări astmatiforme. Piodermita sau pododermatita cronică recidivantă poate, de asemenea, să constituie o formă aparte de prezentare a atopiei la câine (Solcan și col., 2011).

Pe lângă numeroasele complicații ce pot să apară în aceasta boală mai există și alte afecțiuni ce pot evolua concomitent cu aceasta sau care pot prezenta un tablou clinic asemănător, complicând astfel diagnosticul. Printre acestea se numără infestațiile parazitare (râia, demodecia), alergiile alimentare, alergiile la saliva de purici, unele disendocrinii (sindromul Cushing, hipotiroidismul) carența în Zn sau în vitamina A, unele boli congenitale (Solcan și col., 2011; Nolli, 2014).

Diagnosticul în dermatita atopică se pune după excluderea tuturor afecțiunilor cu semne clinice asemănătoare sau, dacă se consideră că evoluează mai multe boli în același timp, după tratarea lor. În funcție de istoricul și tabloul clinic cu care se prezintă un pacient la consult se vor exclude pe rând râia și piodermita, alergiile la purici și alergiile alimentare, disendocrinii (Jasmin, 2011).

Raclatul cutanat, în funcție de colorația utilizată, ne va permite să identificăm eventuali paraziți sau ouăle acestora, prezența fungilor dermatofiti, levurilor sau bacteriilor, prezența unor celule ce pot oferi date cu privire la procesul inflamator local (neutrofile cu sau fără conținut fagocitat, eozinofile, acantocite) (Joyce, 2010).

Dermatita alergică la saliva de purice se pune în evidență prin observarea paraziților sau a fecalelor acestora la inspecția învelișului pilos.

Dieta alimentară (sau de excludere) ne poate ajuta să eliminăm din lista de diagnostic alergiile alimentare. Ea va presupune înlocuirea alimentației animalului cu un regim hipoalergenic timp de minim 4 săptămâni, urmat apoi de o serie de teste de provocare, cu diverse tipuri de proteină animală, mai multe săptămâni la rând, până când se identifică cele care produc semnele clinice.

Recoltarea de probe de pe suprafața pielii și din leziunile existente și însămânțarea lor pe medii specifice (atât pentru fungi și levuri cât și pentru bacterii) ne permite identificarea unor agenți patogeni implicați în evoluția piodermitei, malasseziozei sau a unor dermatofitoze. După

efectuarea antibiogramelor sau și a antifungigramei, se poate aplica un tratament specific iar răspunsul constatat ne poate orienta înspre confirmarea sau excluderea lor ca afecțiuni primare sau secundare (Joyce, 2010; Solcan și col., 2011).

Biopsia cutanată permite identificarea unor defecte ale epidermului ce apar în unele boli congenitale sau a unor procese neoplazice cu localizare cutanată (Joyce, 2010).

Analizele efectuate pe probe de sânge recoltate de la pacient (hemoleucogramă și determinări biochimice) înaintea prescrierii oricărui tratament ne pot clarifica unele suspiciuni și pot să ofere date importante necesare în abordarea terapeutică. În special disendocrinii (și carențele diverse) pot fi excluse pe această cale dar și eventuale afecțiuni hepatice, renale sau neoplazice ce pot avea și exprimare cutanată. Pentru excluderea bolilor interne se poate realiza și un examen ecografic (Medillec, 2002).

Alte afecțiuni pentru care ar putea fi necesar un diagnostic diferențial sunt: dermatita de contact (se manifestă strict localizat, brusc, de obicei poate fi pusă în legătură cu un eveniment recent), dermatita solară (apare la indivizii cu pielea deschisă la culoare, glabră sau cu păr rar și scurt, pe zonele expuse și după plimbări), intoleranța alimentară (de obicei debutează sau este dominată de manifestări digestive), reacțiile adverse alimentare sau medicamentoase (semne digestive și altele specifice).

În ultimă instanță și diagnosticul terapeutic poate constitui un instrument important. Astfel, dacă după efectuarea unui tratament antiparazitar sau antiinfecțios, simptomatologia continuă sau este doar diminuată, vom continua diagnosticul prin excludere fie prin instituirea unei diete, fie prin testarea cortico-sensibilității pruritului. În atopie pruritul este cortico-sensibil pe când în alergია alimentară nu (Scott, 2001).

Diagnosticul diferențial pentru dermatitele alergice (alimentară, la purici, atopică) ridică o serie de probleme din următoarele motive: atopia poate fi provocată și de alergeni alimentari, ea poate fi reacutizată de aceștia și de antigenii din saliva sau excrementele de purice. Aceste alergii pot evolua concomitent. De asemenea, un pacient atopic, poate să se manifeste clinic doar atunci când valoarea de prag individuală este depășită de însumarea alergenilor cu surse diferite (Hillier, 2001).

Atopia mai este considerată ca o predispoziție la alergii diverse. În tratamentul acestei boli un rol important îl prezintă evitarea alergenilor. Acest lucru poate fi dificil dacă se iau în calcul doar aeroalergenii dar poate fi și realizabil dacă se iau în calcul toate sursele posibile de antigeni. Pentru aceasta este necesar să se cunoască întâi profilul de alergeni față de care pacientul manifestă hipersensibilitate. Există trei modalități principale pentru determinarea

acestui profil: intradermoreacțiile, patch-testul și determinările serologice pentru IgE antigen specifice (Scott, 2001; Marsella, 2001).

Testul intradermic presupune inocularea intradermică a unei soluții apoase diluate a alergenului suspectat. Reacția este pozitivă când apare o inflamație locală. Aplicat la câine, testul este mai puțin relevant decât la om, iar masculii sunt mai puțin sensibili decât femelele (Scott, 2001). Citirea reacțiilor se face după circa 15-20 minute de la inoculare.

Rezultatul acestor teste poate fi influențat de: sezon, locul de inoculare al alergenilor, tehnica de inoculare, corectitudinea alegerii alergenilor și calitatea acestora, a citirii și interpretării reacțiilor. Pentru pruritul sezonier, testul trebuie efectuat când titrul de IgE este maxim, la sfârșitul perioadei de polenizare a plantelor suspecte. Dacă pruritul este permanent, testul se poate efectua în orice perioadă.

În selecția alergenilor un rol important revine datelor anamnetice. Se vor lua în considerare mediul de viață și plantele caracteristice zonei geografice respective, împreună cu calendarul lor de înflorire. Este important de știut că apar diferențe de la o firmă producătoare de extracte alergice la alta, sau chiar de la un lot la altul pentru același alergen produs de aceeași firmă. De asemenea, rezultatele pot să indice gradul de expunere al unui animal la alergenul respectiv fără relevanță din punct de vedere clinic (Prelaud, 1999; Hillier, 2001; Scott, 2002 ).

*Patch-testul* urmărește același principiu ca și intradermoreacția, doar că extractul alergic se găsește pe un plasture care este aplicat pe pielea curată și epilată. Acest test pune mai mult accent pe penetrabilitatea transcutanată a alergenilor și oferă reacții pozitive mai apropiate de aspectele clinice incipiente din dermatita atopică (Pucheu-Haston, 2015).

Testul imunoenzimatic ELISA nu are o mare valoare practică întrucât uneori concentrația IgE totale este aceeași sau crescută la indivizii normali și scăzută la cei atopici (Solcan, 2011).

## CAPITOLUL VI

### Diagnostic diferential

## CHAPTER VI

### Differential diagnostics

Diagnosticul diferențial în dermatita atopică presupune o trecere în revistă a mai multor afecțiuni dermatologice cu manifestări clinice asemănătoare. Având în vedere diversitatea de forme sub care se poate prezenta atopia la câine, cât și complicațiile multiple ce pot să apară (suprainfecție bacteriană sau levurică, otită externă recidivantă, pododermatită, seboree, hiperpigmentare, hipercheratoză, foliculită etc.) clinicianul trebuie să excludă atât bolile secundare ce se pot suprapune atopiei, cât și bolile primare cu care aceasta se poate confunda (Scott, 2001).

Examinarea clinică se va realiza prin inspecție și palpație. Câinele va fi examinat începând cu capul, pe trunchi, flancuri, zonele ventrale și până la extremitățile distale ale membrilor și cozii. Inspecția va fi făcută inițial de la distanță iar apoi de aproape, cu animalul în poziție patrupodală, apoi culcat, utilizând eventual o lupă sau un dermatoscop. La nivelul capului se va acorda atenție zonei peribucale (unde pot fi găsite cruste, eroziuni, ulcere, papule, pustule), zonei de trecere dintre mucoasa bucală și piele (atunci când se dorește excluderea unui posibil lupus), zonei periorbitale (în atopie și mai rar în unele parazitoze apare alopecie) și urechilor care vor fi inspectate atât la exterior (alopecie, eritem, cruste pe conchii) cât și la interior (otită externă). De asemenea, pe laturile capului se pot întâlni uneori escoriații produse prin grataj și care se pot suprainfecta (Vulpe, 2002; Joyce, 2010; Jasmin, 2011).

Pe trunchi, membre și zonele ventrale se vor inspecta învelișul pilos și pielea pentru identificarea zonelor alopecice și maculelor eritematoase, extinderea acestora, prezența în blană a erupțiilor papulare difuze, a pustulelor, coleretelor epidermice sau a foliculitei. Escoriațiile și eroziunile pot fi observate de la distanță sau pot fi găsite abia după îndepărtarea crustelor și secrețiilor aglutinate cu blană (Griffin, 2001; Vulpe, 2002).

Pe lângă identificarea leziunilor ca atare, trebuie urmărită localizarea lor sau trebuie cercetate cu atenție tocmai zonele mai des afectate în atopie: cap, zonele de flexie ale coatelor, zonele axilare, abdomenul inferior, zona internă a coapselor (Solcan și col., 2003).

În urma inspecției învelișului pilos se va urmări și observarea prezenței puricilor sau a excrementelor lor. Pentru acestea din urmă se poate utiliza o coală albă de hârtie, umezită cu apă, pe care se vor scutura particulele din blana câinelui. În contact cu apa, fecalele de purice (sânge digerat) vor elibera un pigment roșu care va difuza în hârtia albă (Scott, 2001).

După aceste etape se poate proceda la recoltarea de probe în vederea excluderii unor dermatite parazitare, micotice sau bacteriene sau chiar a unor boli congenitale, autoimune sau curențe diverse.

Raclatul cutanat se realizează cu ajutorul unei lame de bisturiu sterile, din mai multe zone corporale, până la sângerare capilară. Este util în vederea identificării ectoparaziților (*Demodex spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Cheyletiella spp.* etc.) și deci în excluderea unor eventuale dermatite parazitare. Atunci când se suspicionează râia se insistă pe examinarea zonei din jurul pavilioanelor auriculare, marginea acestora și cerumenului. La examinarea microscopică directă a raclatului cutanat (colorat cu lactofenol sau albastru de metilen) se mai poate observa prezența bacteriilor și a levurilor (Scott, 2001; de Buen de Arguero, 2008).

Malassezioza se diagnostică atunci când în mai multe câmpuri microscopice se observă cel puțin câte 4-5 celule levurice/câmp (Scott, 2001).

Piodermitele și hipersensibilizarea bacteriană se diagnostică pe baza examenului microbiologic și a tabloului clinic specific. Materialul obținut prin raclare poate fi colorat prin metoda MGG, Diff-Quick sau Gram permițând astfel examinarea citologică și observarea microorganismelor și a celulelor inflamatorii. Atunci când pacientul prezintă erupție papulară sau pustule se poate încerca colectarea sterilă a conținutului acestora și efectuarea de frotiuri în vederea examinării bacterioscopice (Solcan și col., 2011).

Pentru identificarea paraziților și ouălor acestora, înafară de raclat, se mai pot face scotch-testul și examinarea unor fire de păr smulse din zonele afectate. Ambele vor fi puse pe lamă împreună cu câteva picături de colorant și examinate microscopic.

La examinarea firelor de păr (trichografie) se vor observa aspectul rădăcinilor, tecilor și vârfurilor. Firele de păr rupte indică fie o dermatomicoză, fie alopecie autoindusă prin grataj și mușcare. Anomaliile tecii firului de păr pot indica o dermatofitoză, iar prezența într-un procent crescut a rădăcinilor de tip telogen ne poate orienta înspre cauze nutriționale, metabolice sau endocrine (Scott, 2001).

Pentru confirmarea unor infecții cu dermatofiți este necesară realizarea unor culturi fungice pe medii specifice din cruste sau fire de păr recoltate din zonele afectate. Timpul de incubare în acest caz este de minin 7 zile. Pentru unele specii fungice (*Microsporum spp.*,

*Trichophyton spp.*) există și metode de diagnostic mai rapid și anume examinarea cu lampa Wood. Aceasta trebuie să fie pornită și lăsată să se încălzească 5 minute deoarece stabilitatea lungimii de undă a luminii (254 nm) este dependentă de timp și temperatură. Animalul trebuie examinat într-o cameră obscură, timp de 5-10 minute, deoarece unele specii de fungi exprimă fluorescența mai greu decât altele (Scott, 2001; Jasmin, 2011; Solcan și col., 2011).

Un instrument de diagnostic foarte important îl reprezintă biopsia cutanată. Aceasta se va face oricând se constată prezența unor formațiuni suspect neoplazice, a unor formațiuni ce nu pot fi identificate sau clasificate, a unor zone ulcerative persistente, în cazul suspiciunii unor boli ce nu pot fi confirmate decât prin această tehnică, atunci când o dermatită nu răspunde la un tratament instituit în mod rațional. Biopsia cutanată poate fi realizată fie cu un instrument specific (*punch-biopsy*) care face secțiuni circulare de dimensiuni și adâncimi diferite în funcție de necesități, fie cu o lamă de bisturiu și o foarfecă chirurgicală, caz în care se vor obține secțiuni în formă de felie de pepene. Atunci când se utilizează ultima tehnică, ideal este ca în secțiune să fie cuprinse o zonă de piele normală (non-lezională), o zonă de tranziție și o zonă de piele care să prezinte o leziune reprezentativă pentru aspectul clinic cutanat al pacientului (Mueller, 2000).

Se mai pot realiza frotiuri prin amprentă sau aspirație (din papule, pustule) pentru examene microbiologice sau citologice. Dacă se găsesc leziuni de tipul erupțiilor sau plăgi suprainfectate se pot recolta secreții pentru examene bacteriologice și eventual antibiogramă (Mueller, 2000).

Analizele de sânge pot oferi date importante ce pot fi utile atât în diagnosticul diferențial cât și în prescrierea tratamentului. Hemoleucograma oferă informații cu privire la formula leucocitară, caracteristicile elementelor figurate roșii ale sângelui, posibile anemii, reacții alergice sau stări de stres, infecții etc.

Biochimic, medicul poate să aleagă ce parametri dorește să urmărească însă este recomandată și o scanare a unui set mai mare pentru a obține o viziune de ansamblu asupra stării generale a organismului.

În dermatita atopică pot să apară modificări datorate utilizării corticoizilor sau a producției crescute a acestora de către organism ca urmare a stării alergice, datorită suprapunerii unei piodermite, afectării organelor interne, în special a ficatului, ca urmare a tratamentelor eronate și de lungă durată: afectarea formulei leucocitare, imunosupresie, număr crescut de eozinofile, VSH crescut, Ca scăzut, proteine totale scăzute, enzime hepatice crescute etc (Medillec, 2002; Shyma, 2011).

## CAPITOLUL VII

### Complicații bacteriene

## CHAPTER VII

### Pyoderma

Flora bacteriană existentă la suprafața pielii poate cauza infecții de tip oportunist chiar în lipsa unor leziuni. Acest lucru depinde de o serie de defecte ce pot să apară în structura barierei cutanate și de factorii de virulență pe care îi posedă tulpina bacteriană implicată.

Din mecanismele de apărare ale pielii fac parte, printre altele, peptidele antimicrobiene care pot neutraliza numeroase bacterii și virusuri patogene. Printre cele mai importante se numără defensinele (polipeptide cu lanț scurt de aminoacizi, cationice, bogate în cisteină) care atacă integritatea membranelor a unor bacterii, fungi și protozoare precum și integritatea structurală a virusurilor (Lancto, 2013).

Bariera cutanată acționează ca un prim mecanism de apărare împotriva agenților externi, pe de-o parte prin integritatea ei structurală (adeziunea strânsă intercelulară), iar pe de altă parte prin filmul lipidic de la suprafața epidermului și care are, printre altele, o importantă funcție antimicrobiană. O parte din proteinele din piele, precum filagrina și involucrina sunt modificate calitativ și cantitativ în dermatita atopică, corelate fie cu zonele cutanate cu leziuni exprimate clinic sau și cu cele aparent normale.

Dezvoltarea și menținerea florei microbiene normale la suprafața pielii, precum și păstrarea echilibrului de tip simbiotic între aceasta și animalul gazdă asigură protecție față de infecții cu germeni potențial patogeni sau cu agenți comensali prin supracolonizare (Scott, 2001; Olivry, 2011).

Stafilococii sunt bacterii gram pozitive, mezofile, aerobe sau facultativ anaerobe, lipsite de mobilitate. Sunt împărțiți în două grupe principale: coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi (CoNS, CoPS).

Grupul *S. intermedius* este alcătuit din stafilococi producători de coagulază și cuprinde trei specii strâns înrudite: *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* și *S. delphini* (Devriese, 2005).

*S. intermedius* a fost descris pentru prima dată de Hajek în 1976 și timp de 30 de ani a fost considerat ca fiind principalul agent patogen implicat în patogeneza infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi la câine. În 2005, Devriese identifică specia *S. pseudintermedius* care ulterior este caracterizată de mai mulți cercetători, în final clarificându-se faptul că aceasta este cel mai des întâlnită la câine (Perreten și col., 2010).

*S. pseudintermedius* este recunoscut acum ca fiind principalul colonizator și agent patogen al tegumentului la câine, predominând în microflora pielii dar și la nivelul mucoaselor: oflactivă, bucală și zona anală (Bannoehr și col., 2009).

Un animal poate fi contaminat, purtător sau infectat cu o bacterie.

Contaminarea, ce poate afecta animalele, omul, suprafețele sau mediul, reprezintă prezența bacteriilor pentru o perioadă scurtă de timp și nu este însoțită nici de multiplicare, nici de vreun semn clinic.

Un animal poate fi purtător temporar, intermitent sau permanent, stare ce poate fi determinată doar prin recoltări repetate de probe la diferite intervale și pe o perioadă lungă de timp.

Infecția reprezintă invadarea țesuturilor de specia bacteriană în cauză, însoțită de multiplicarea acesteia și de apariția semnelor clinice.

Studiile care s-au axat pe determinarea prevalenței stării de purtător pentru *S. pseudintermedius* la câine menționează valori mai mari decât în cazul *S. aureus* la om, anume aprox. 40% din populația canină sănătoasă (Bannoehr și col., 2009). Există totuși variații importante în funcție de zona corporală aleasă pentru studiu și metodologia aplicată. Zonele de predilecție sunt: nasul, mucoasa bucală, zona perineală. La câinii atopici prevalența purtătorilor de *S. pseudintermedius* este mult mai mare – 87% (Fazakerley și col., 2009). Chiar dacă este specific pentru câine, infecțiile de tip zoonotic pot să apară (Van Hoovels și col., 2006; Frank și col., 2009).

*S. pseudintermedius* este agentul patogen cel mai des implicat în piodermite și otite la câine. La fel ca *S. aureus*, produce o mare varietate de factori de virulență și de rezistență: enzime (coagulază, termomonuclează, proteaze etc.), toxine (citotoxine, toxine exfoliative, enterotoxine) și proteine de suprafață (Futagawa-Saito și col., 2004, 2009; Gomez-Sanz, 2014). Unele tulpini sunt și producătoare de biofilm (Futagawa-Saito și col., 2009).

Leukocidinele fac parte din grupa citotoxinelor. Dintre ele, cea mai virulentă este leucocidina Pantone-Valentine (*luk PVL*), prezentă la *S. aureus*, al cărei mecanism de acțiune

constă în formarea de pori în membrana celulară. Echivalentul ei la *S. pseudintermedius* este *lukI* (*lukS*, *lukF*) care manifestă toxicitate față de polimorfonucleare (Futagawa-Saito și col., 2004).

Hemolizinele cunoscute sunt alfa- $\alpha$  (*hla*), beta- $\beta$  (*hlb*), delta- $\delta$  (*hld*), gamma- $\gamma$  (*hlg*) și gamma variantele (*hlv*, *hlg-2*). *S. pseudintermedius* produce hemolizinele  $\alpha$  și  $\beta$  și determină hemoliza eritrocitelor de iepure și oaie (Bannoehr, 2012).

Toxinele exfoliative produse de *S. pseudintermedius* sunt codificate de genele *siet*, *expA* și *expB*. Efectul lor este vizibil prin eritem, crustizări, exfolierea tegumentului, piodermită superficială (Lautz, 2006; Futagawa-Saito și col., 2009, Iyori și col., 2010, 2011).

Enterotoxinele principale pentru *S. pseudintermedius* sunt codificate de *se-int* și *seC<sub>canine</sub>*. Alte tipuri de enterotoxine, omoloage ale celor întâlnite la *S. aureus* pot fi întâlnite și la această specie (Edwards, 1997; Futagawa-Saito și col., 2004).

Tipizarea genei *spa* este o metodă apărută în 1996 pentru *S. aureus* (Frenay și col., 1996) iar mai târziu și pentru *S. pseudintermedius* (Moodley și col., 2009) și presupune amplificarea și secvențierea unei regiuni polimorfe a genei care codifică proteina de suprafață A (Gomez-Sanz, 2014).

Rezistența la antibiotice este un fenomen larg răspândit (Bond și col., 2012) în rândul multor genuri bacteriene. Ea poate să aibă la bază mai multe mecanisme de acțiune (enzime – PBP2a pentru meticilină, îngroșarea peretelui bacterian, pompe de flux, modificarea țintei antibioticului) și este codificată fie de gene separate (*tet*, *msr*, *vga*, *mph*, *mup*), fie de grupuri de gene care se transmit legate (*aacA-aphD*) și care conferă rezistență față de mai multe antibiotice. De asemenea, o serie de factori (ex. formarea de biofilm – Osland și col., 2012) pot influența diferențele ce apar între rezultatele de la antibiograme și cele ale tratamentelor cu antibiotice, ducând la caracterizarea greșită a unor tulpini rezistente *in vivo* ca fiind sensibile *in vitro* (Gomez-Sanz, 2014).

Meticilino-rezistența a fost observată și la această specie din 2006 (Van Duijkeren și col., 2011), este larg răspândită și în creștere, un studiu din 2011 raportând o creștere cu 272% a MRSP-urilor din 2007-2008 până în 2010-2011 (Steen și col., 2011).

Rezistența la antiseptice este dată de prezența unor gene care pot fi localizate cromozomial (*nor*) sau plasmidal (*qac A/B*, *smr*) și care codifică pompe de eflux membranare (Couto și col., 2008).

## CAPITOLUL VIII

### Tratament

## CHAPTER VIII

### Treatment

Tratamentul de evitare presupune identificarea alergenilor incriminați de declanșarea bolii și apoi fie eliminarea lor pe cât posibil din mediul de viață, fie evitarea posibilității de a lua contact cu ei. Principalii aeroalergeni sunt polenurile și acarienii din praful se casă și de stocaj. Evitarea polenurilor poate fi realizată într-o măsură relativ mică și doar atunci când manifestările clinice sunt strict sezoniere și puse în legătură cu polenul produs de o singură specie de plante. Acarienii din praf sau cei de stocaj și excrementele acestora pot fi înlăturați prin utilizarea aspiratoarelor cu filtre HEPA sau a substanțelor cu efect acaricid. Se recomandă evitarea materialelor care favorizează dezvoltarea acarienilor: lână, perne de puf, pene, covoare groase naturale. Totuși, de cele mai multe ori această abordare terapeutică nu dă rezultatele așteptate și este dificil de pus în aplicare (Medleau, 2003; Constantin si col., 2005).

Tratamentul prin desensibilizare reprezintă singurul tratament specific în dermatita atopică, dar nu are o mare rată de reușită, însă este fără efecte secundare. Presupune o etapă inițială de realizare a unui profil cât mai complet și corect al alergenilor responsabili de producerea bolii. Periodic, se vor realiza administrări din extractele alergice alese, în doze și la intervale de timp variabile, în funcție de evoluția pacientului. O ameliorare semnificativă însă poate să necesite chiar unu-doi ani de terapie, timp în care trebuie controlați cu strictețe toți factorii care pot agrava boala.

În cazul oricarui pacient atopic, atunci când se consideră terapia prin desensibilizare, pot fi întâlnite următoarele situații:

- prurit sezonier - dacă există o discordanță între perioada de polenizare a plantei suspectate de inducerea alergiei și manifestările clinice ale animalului este recomandată o altă abordare terapeutică;
- teste pozitive la extracte de scuame – nu se procedează la desensibilizare pentru scuame, se recomandă repetarea testelor intradermice cu alte seturi de alergeni;

- teste pozitive la extracte de corp total de insectă - calitatea extractelor fiind în general mediocră, se pot exclude acești alergeni din compoziția extractului terapeutic;
- teste pozitive la extracte de mucegaiuri - nu se va ține seama decât de extractele individuale (Griffin, 2001; Scott, 2001). Unele extracte de mucegaiuri au o activitate enzimatică ce poate influența rezultatul final. De obicei, ele sunt preparate și injectate separat de preparatul care conține extracte de polenuri sau acarieni;
- prurit nesezonier și acarienii prafului de casă - doar un test pozitiv la praful de casă nu este suficient pentru inițierea unei imunoterapii. Trebuie identificat componentul alergizant (acarieni, scuame, mucegaiuri) și utilizat numai acesta în tratament (Griffin și col., 2001)
- polisensibilizarea - de la început trebuie să se verifice dacă este vorba de o polisensibilizare sau de un dermatografism. Dermatografismul este foarte rar, exceptând rasa Shar Pei. Însă și polizensibilizările sunt rare. Se poate încerca limitarea numărului de extracte eliminând toți alergenii nesezonieri definiți insuficient. Totuși, dacă ne găsim în fața unei sensibilizări compuse la acarieni, la polenuri de plante din familii diverse și la scuame, alegerea este imposibilă. În unele cazuri, numărul mediu de extracte încorporate într-o testare este între 11 și 20. Dincolo de 20, imunoterapia este total inefficientă. Deci, cazurile de polisensibilizare pot fi abordate în două maniere: fie alegând un alergen sau doi în funcție de anamneză chiar dacă se reevaluează compoziția după un an de tratament, fie utilizând dintr-o dată un amestec cu toți alergenii (Hill și col., 2001; Zur și col., 2012).

Se începe tratamentul cu o doză foarte slabă, măbind apoi treptat posologia, prin dublarea cantității de alergeni la fiecare injecție, până la o doză maximă care este în general de 10 000 PNU/ml sau 100 U/ml. Plecând de la acest principiu, sunt posibile numeroase variante în funcție de tipurile de extracte utilizate, răspunsul terapeutic și experiența practicianului (Prelaud, 1999).

Schema clasică retard este cea mai răspândită în Europa și care a dat cele mai bune rezultate la câine. Se efectuează câte o injecție săptămânal cu extracte adjuvante adsorbite (hidroxid de aluminiu), dublând de fiecare dată cantitatea de extract alergenice injectat pe cale SC. Faza de atac durează ceva mai puțin de 6 luni. Apoi, în funcție de ameliorarea clinică, dozele de întreținere (10-20 000 PNU sau 100 U) se administrează la 15 zile, apoi la o lună.

Schema clasică apoasă este un protocol american, extractele apoase (Stallergens, Allerbio) nefiind utilizate în rutină în Europa. În acest caz, injecțiile din faza de atac se fac la 2-3 zile (Prelaud, 1999 ; Scott, 2001 ; Guaguere, 2004).

Imunoterapia trebuie să dureze de la unul la trei ani. De fapt, o oprire bruscă, chiar și după un tratament atât de îndelungat, poate duce uneori la recidive. Imunoterapia este deci un tratament pe viață (Scott, 2001).

Procentul de animale definitiv vindecate este variabil, de 20-50%, în funcție de autorii citați. Obiectivul nu este vindecarea animalului, ci răirea crizelor și diminuarea gravității lor. Aceasta se traduce printr-o ameliorare clinică dar și printr-o reducere a consumului de medicamente (Solcan și col., 2011; Nolli, 2014).

#### Tratamentul medicamentos – sistemic

Glucocorticoizii sunt foarte eficienți în tratamentul atopiei și pot fi utilizați atât pentru tratarea perioadelor de reacutizare cât și ca terapie de lungă durată. Utilizarea lor în doze mari și timp îndelungat poate să determine efecte adverse precum: infecții urinare, imunosupresie, infecții cutanate recidivante, comedoane, atrofie cutanată, sindrom Cushing.

Glucocorticoizii influențează dinamica leucocitelor, activitatea fagocitară, imunitatea mediată celular și cea umorală, producția de mediatori proinflamatori. De asemenea, inhibă activitatea fibroblastică, sinteza histaminei, activitatea complementului, interferează cu ciclul acidului arahidonic iar în doze mari pot stopa sinteza de anticorpi.

Factorii care influențează efectul glucocorticoizilor sunt doza, modul de administrare, vehiculul utilizat în cazul administrării topice, intervalul dintre doze, concentrația tisulară, adăugarea de radicali metil sau fluoruri care le potențează efectul și prelungesc durata de acțiune, gradul de legare de proteine (Scott, 2001).

În practică se utilizează o gamă largă de corticoizi sintetici, mai mult sau mai puțin apropiați de cei naturali. Betametazona și dexametazona au o acțiune antiinflamatoare de circa 25-30 de ori mai puternică decât hidrocortizonul, însă utilizarea lor abuzivă este riscantă și nerecomandată. Sunt de preferat corticoizii mai apropiați de cei naturali. Ca mod de administrare, calea orală este cea mai sigură pentru utilizarea de durată. Doza și modul de administrare depind însă, în cea mai mare măsură, de natura produsului. Corticoizii cu acțiune de scurtă durată, asemănătoare celor fiziologici (hidrocortizonul, prednison, prednisolon) se utilizează în doze de 1-2 mg/kg/zi, în două reprize, la debutul tratamentului. După ce inflamația a cedat în mod satisfăcător (7-14 zile) se reduce doza la jumătate. Se administrează o singură dată pe zi, de preferat dimineața la câine și seara la pisică, în funcție de dinamica glucocorticoizilor fiziologici. După ce boala s-a vindecat clinic, se mai continuă administrarea o dată la două zile (Medleau, 2003; Guaguere, 2004).

Corticoizii cu remanență mare și activitate antiinflamatorie mai intensă (bethametazon, dexametazon, flumetazon), se utilizează în doze mult mai mici (0,1-0,5mg/kg), datorită riscului crescut de inducere a efectelor secundare (Olivry, 2015).

Antihistaminicele singure au eficacitate redusă (circa 20-30% din cazuri). Efectele lor diferă în funcție de individ și de doză, unele având efecte antialergice în timp ce altele încurajează eliberarea de mediatori. Înafară de acțiunea antihistaminică, aceste medicamente mai au efecte sedative, anticolinergice, antivomitive, antiserotoninergice și anestezice locale. Majoritatea antihistaminicelor blochează eliberarea de mediatori proinflamatori dacă sunt administrate înaintea contactului cu alergenul. Deoarece sunt metabolizate la nivelul ficatului, ar trebui utilizate cu prudență. De asemenea, datorită efectelor anticolinergice pe care le posedă, nu vor fi administrate pacienților cu glaucom, atonie gastro-intestinală și retenție urinară (Scott, 2001; Olivry, 2010).

Antihistaminicele prezintă însă avantajul că pot fi folosite în asociere cu glucocorticoizii în cadrul terapiei și permit micșorarea dozei acestora. Pot fi utilizate și în combinație cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sau cu acizii grași. Ca efecte adverse mai des întâlnite pot fi menționate efectul sedativ, anticolinergic, hipersalivația, amețeli, ataxie, tremurături, hiperestezie. (DeBoer și col., 2001; Thomas, 2005).

Cetirizina, un antihistaminic de generația a doua, blochează reacțiile cutanate întârziate determinate de contactul cu alergeni și inhibă afluxul de eozinofile, limfocite T și monocite. Scade gradul de adeziune intercelulară prin inhibiția exprimării moleculelor specifice la nivelul membranei celulelor epiteliale. Are efecte sedative, anticolinergice și antiserotoninergice minime (Koch, 2012).

Clemastina este un antihistaminic de primă generație utilizat în terapia afecțiunilor alergice și pruriginoase mediate histaminic, are o puternică acțiune anticolinergică și un efect sedativ mai slab decât alte antihistaminice de primă generație (Scott, 2001; Koch, 2012).

Produsele antiinflamatoare nesteroidiene au fost și ele considerate ca alternativă terapeutică în dermatita atopică. Din multitudinea de produse testate și care, în marea lor majoritate, au arătat efecte slabe sau chiar deloc, pentoxifilina și misoprostolul par a se evidenția prin efecte benefice în sensul ameliorării pruritului.

Misoprostolul este un analog sintetic de prostaglandină E1 utilizat în principal în terapia ulcerului gastric datorită efectelor sale citoprotectoare asupra mucoasei gastro-intestinale. Are însă și efecte antiinflamatoare, antialergice, dar nu are efect asupra fazei inflamatorii acute din alergii (Koch, 2012). Pentoxifilina a fost utilizată pentru tratamentul dermatitei de contact

alergice și în dermatita atopică. Este un derivat metilxantinic cu proprietăți rheologice și imunomodulatorii (Marsella și col., 2001; Koch, 2012).

Controlând concentrația dietei în acizi grași Omega3 și Omega6 se poate reuși reglarea relativă a sintezei de mediatori proinflamatori (prostaglandine, leucotriene), inhibarea activării limfocitelor și a eliberării de citokine. Tot ei intervin în prevenirea alterării structurale și funcționale a filmului lipidic al pielii. Nu au un efect puternic de ameliorare a simptomelor dermatitei atopice dar determină reducerea moderată a inflamației, îmbunătățirea aspectului pielii uscate, reducerea eliminării de scuame și asigurarea revenirii la normal a permeabilității cutanate și a capacității de menținere a umidității specifice. Efectul lor depinde mult de raportul dintre acizii Omega3 și Omega6 și de asigurarea biodisponibilității lor prin alegerea unei forme de administrare optime. (Bensignor, 2008; Olivry, 2010).

Recurgerea la imunomodulatoare este din ce în ce mai frecventă în tratamentul formelor grave de atopie la om. Ciclosporina A este o variantă ce și-a dovedit eficacitatea în dermatita atopică a câinelui și studiile arată că este eficientă în mai mult de 80% din cazuri. Apariția ocazională a efectelor adverse (vărsături, hiperplazie gingivală, diaree etc.) reprezintă principala limitare a acestui medicament. Ciclosporinele inhibă mecanismele de răspuns imun mediat celular in vitro, dar și in vivo. Este un imunosupresor selectiv cu rol antiinflamator și antipruriginos utilizat în terapia dermatitei atopice la câine. În ceea ce privește producția de anticorpi, efectul ei este redus. Inhibarea precoce a activității limfocitelor T este proporțională cu concentrația administrată. Modalitatea principală de acțiune este inhibarea sintezei de IL 2. (Scott, 2001; Marsella și col., 2001; Olivry, 2010; Dip și col., 2013).

Produsele topice care conțin glucocorticoizi au efect antiinflamator și de reducere a pruritului. Efectul este mai slab decât cel al corticoizilor administrați sistemic dar suficient în unele cazuri, în funcție de tipul, gravitatea și extinderea leziunilor (Scott, 2001).

Glucocorticoizii cu administrare topică:

■ cu intensitate de acțiune foarte mică și mică (în dermatitele cele mai sensibile):

Hidrocortizon 0,25-2,5%

Hidrocortizon acetat 0,25-2,5%

Metilprednisolon acetat 0,25-1%

Dexametazonă 0,04-0,1%

Triamcinolonă acetonid 0,025%

Fluocinolonă acetonid 0,01%

■ moderat activi (în dermatitele de sensibilitate medie):

Hidrocortizon valerat 0,2% sau butirat 0,1%

Betametazonă benzoat 0,025% sau valerat 0,1%

Triamcinolonă acetonid 0,1%

Fluocinolonă acetonid 0,1%

■ cu acțiune intensă sau foarte intensă (în dermatitele puțin sensibile la glucocorticoizi):

Betametazonă dipropionat 0,05%

Triamcinolonă acetonid 0,5%

Fluocinolonă acetonid 0,5%

Diflorazonă diacetat 0,05%

Tot în cadrul terapiei topice se pot include și produsele antiparazitare cu rol în prevenția și tratarea parazitozelor externe, reducând pruritul, încărcătura alergică și ușurând diagnosticul diferențial.

Majoritatea produselor cosmetice pentru animale includ în compoziția lor și un amestec de acizi grași, vitamine, minerale și alte substanțe menite să asigure regenerarea epidermului, a învelișului pilos și normalizarea filmului lipidic cutanat (Scott, 2001; Olivry, 2010).

Unguentul cu Tacrolimus poate fi util în medicina veterinară ca tratament adiacent în dermatita atopică, lupus eritematos, pemfigus eritematos, boala vasculară a pavilionului auricular și alte afecțiuni vasculare cutanate cum ar fi: alopecia areată, vitiligo, fistule perianale (cel mai bine ca tratament de întreținere după terapia cu ciclosporină), otita externă proliferativ-necrotică a felinei.

Spre deosebire de corticosteroizii cu aplicare topică, tacrolimusul nu are efecte de tip atrofic asupra pielii nici în cazul tratamentului de durată, nici în cazul aplicării pe zone întinse (Marsella și col., 2001).

## **PARTEA a II-a**

### **CONTRIBUȚII PROPRII**

## **PART II**

### **PERSONAL CONTRIBUTIONS**

## **CAPITOLUL IX**

### **Scopul și obiectivele cercetării**

## **CHAPTER IX**

### **Aim and objectives**

Scopul cercetării este reprezentat de studiul aspectelor de diagnostic clinic și tratament simptomatic în dermatita atopică la câine.

Lucrarea de față își propune:

- efectuarea unei anchete epidemiologice privind dermatita atopică la câine pe baza cazurilor înregistrate la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași;
- caracterizarea și monitorizarea tabloului clinic la pacienții cu dermatită atopică;
- utilizarea examenelor paraclinice la pacienți: hemoleucogramă, determinări serologice;
- caracterizarea din punct de vedere fenotipic și molecular a unor tulpini bacteriene izolate de la câini cu dermatită atopică;
- evaluarea eficienței terapeutice a diferitelor antihistaminice în cadrul medicației sistemice combinate: glucocorticoizi-antihistaminice.

## CAPITOLUL X

### Caracterizarea cadrului natural/ organizatoric/instituțional în care s-au desfășurat cercetările

## CHAPTER X

### Characterizing the natural/organisational/institutional research frame

Activitatea de cercetare s-a desfășurat la disciplina de Patologie și Clinică Medicală din cadrul Facultății de Medicină Veterinară Iași ce dispune de următoarele facilități:

- analizatorul hematologic ABC Vet cu ajutorul căruia se pot determina constantele sanguine la pacienții supuși examinării;
- analizator biochimic automat Accent 200 și semiautomat EOS 880 folosite pentru determinarea diferitelor constante biochimice din serul sanguin;
- ecograf Aquila Pro Vet dotat cu sonde sectoriale de 5, 7.5 și 10 MHz cu ajutorul căruia se pot face investigații ale diferitelor afecțiuni ale organelor interne (ficat, rinichi, pancreas, suprarenale, tiroide, paratiroide);
- microscop folosit pentru efectuarea examenului direct al raclatului cutanat și citologic.

Cercetările de bacteriologie limitate la aspectele fenotipice s-au desfășurat în cadrul Laboratorului de Microbiologie și a Laboratorului de Micologie-Micotoxicologie din cadrul Facultății de Medicină Veterinară Iași ce dispune de:

- incubator;
- hotă laminară.

Cercetările de biologie moleculară s-au desfășurat în Laboratorul de Diagnostic Bacteriologic din cadrul Facultății de Medicină Veterinară din Leahurst, Universitatea din Liverpool ce dispune de:

- transiuminator UVITEC;
- aparat de electroforeză BIO-RAD;
- termociclor 2720 Applied BioSystems.

## CAPITOLUL XI

### Aspecte epidemiologice

## CHAPTER XI

### Epidemiological aspects

Incidența și prevalența dermatitei atopice la câine sunt dificil de estimat deoarece multe cazuri cu evoluție ușoară (prurit sau eritem moderat) sunt tratate simptomatic fără a fi clar diagnosticate.

**Tabelul 1**

**Reprezentarea raselor în populația canină luată în studiu**

**Table 1**

**Breed representation in the general canine population**

| Nr. | Nr. total de câini          | 6998 | Reprezentarea procentuală a rasei în populația canină totală |
|-----|-----------------------------|------|--------------------------------------------------------------|
| 1   | Metis                       | 1865 | 26.6 %                                                       |
| 2   | Pekinez                     | 816  | 11.6 %                                                       |
| 3   | Ciobănesc German            | 679  | 9.7 %                                                        |
| 4   | Bichon                      | 440  | 6.2 %                                                        |
| 5   | Caniche                     | 325  | 4.6 %                                                        |
| 6   | Cocker                      | 244  | 3.4 %                                                        |
| 7   | Labrador                    | 243  | 3.4 %                                                        |
| 8   | Rottweiler                  | 242  | 3.4 %                                                        |
| 9   | Amstaff                     | 173  | 2.4 %                                                        |
| 10  | Tekel                       | 160  | 2.2 %                                                        |
| 11  | Boxer                       | 131  | 1.8 %                                                        |
| 12  | Ciobănesc Carpatin          | 115  | 1.6 %                                                        |
| 13  | West Highland White Terrier | 106  | 1.5 %                                                        |
| 14  | Brac German                 | 100  | 1.4 %                                                        |
| 15  | Bulldog                     | 98   | 1.4 %                                                        |
| 16  | Shar Pei                    | 86   | 1.2 %                                                        |
| 17  | Husky                       | 81   | 1.1 %                                                        |
| 18  | Yorkshire Terrier           | 79   | 1.1 %                                                        |
| 19  | Chow Chow                   | 69   | 0.9 %                                                        |
| 20  | Doberman                    | 66   | 0.9 %                                                        |
| 21  | Ciobănesc Caucazian         | 66   | 0.9 %                                                        |
| 22  | Shi-tzu                     | 62   | 0.8 %                                                        |
| 23  | Ciobănesc Mioritic          | 46   | 0.6 %                                                        |
| 24  | Akita Inu                   | 43   | 0.6 %                                                        |

| Continuare Tabel 1 |               |     |       |
|--------------------|---------------|-----|-------|
| 25                 | Fox Terrier   | 40  | 0.5 % |
| 26                 | Pincher pitic | 40  | 0.5 % |
| 27                 | Cane Corso    | 38  | 0.5 % |
| 28                 | Pittbull      | 38  | 0.5 % |
| 29                 | Schnauzer     | 38  | 0.5 % |
| 30                 | Beagle        | 35  | 0.5 % |
| 31                 | Dalmațian     | 33  | 0.4 % |
| 32                 | Collie        | 22  | 0.3 % |
| 33                 | Setter        | 19  | 0.2 % |
| 34                 | Bullmastiff   | 10  | 0.1 % |
| 35                 | Bullterrier   | 9   | 0.1 % |
| 36                 | Alte rase     | 341 | 4.8 % |

În plus, cazurile care se manifestă doar prin otită externă cronică recidivantă, pododermatită, piodermită recidivantă sau malassezioză, nu sunt investigate mereu până la identificarea bolii primare. Lipsa unor criterii standard de diagnostic în ceea ce privește boala atopică face dificilă diferențierea acesteia de alte dermatopatii alergice cu care se poate confunda ușor sau cu care poate chiar evolua în paralel (Nodtvedt, 2007).

Studiul de față s-a realizat pe un număr de 6998 câini cu diferite boli, înregistrați la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași, în perioada 2008 – 2015. Obiectivele vizate au fost identificarea procentajului de câini cu afecțiuni dermatologice diverse, a celor cu dermatită atopică, distribuției pacienților atopici pe rase, dar și ilustrarea gradului de reprezentare al fiecărei rase în populația canină totală (Tabelul 1). Câinii luați în studiu au aparținut la 34 de rase cu 9 reprezentanți sau mai mult, la care s-au adăugat metișii și câinii din rase mai slab reprezentate (Fig. 4).

Într-un studiu realizat în SUA pe 31.484 de câini din 52 de clinici veterinare, au fost diagnosticați cu dermatită atopică 8.7% din totalul câinilor și 21.6% din câinii cu probleme de piele (Hillier, 2002). Noi am identificat cu dermatită atopică 3.6% câini din populația luată în studiu și 40.5% din cei cu dermatite diverse (Fig. 5). Un alt studiu din SUA a identificat 4.7% câini cu atopie din cei cu afecțiuni dermatologice (Hill, 2006).

Din totalul câinilor cu afecțiunilor dermatologice, anume 8.9% din populația totală, față de 13.6% raportat într-un studiu din Danemarca în 2003 (Proschowsky si col., 2003) sau 21.6% în SUA (Hillier, 2002), cele cu substrat alergic au ocupat cea mai mare proporție (67.7% - Tabelul 2), ceea ce corespunde cu părerea unor autori care atribuie alergiilor minim 50% din problemele dermatologice la câini (Picco și col., 2008). Dintre dermatitele alergice întâlnite

(atopie, alergie la purici, alergie alimentară) cea atopică ocupă cea mai mare proporție (59.9%) (Hill, 2006).

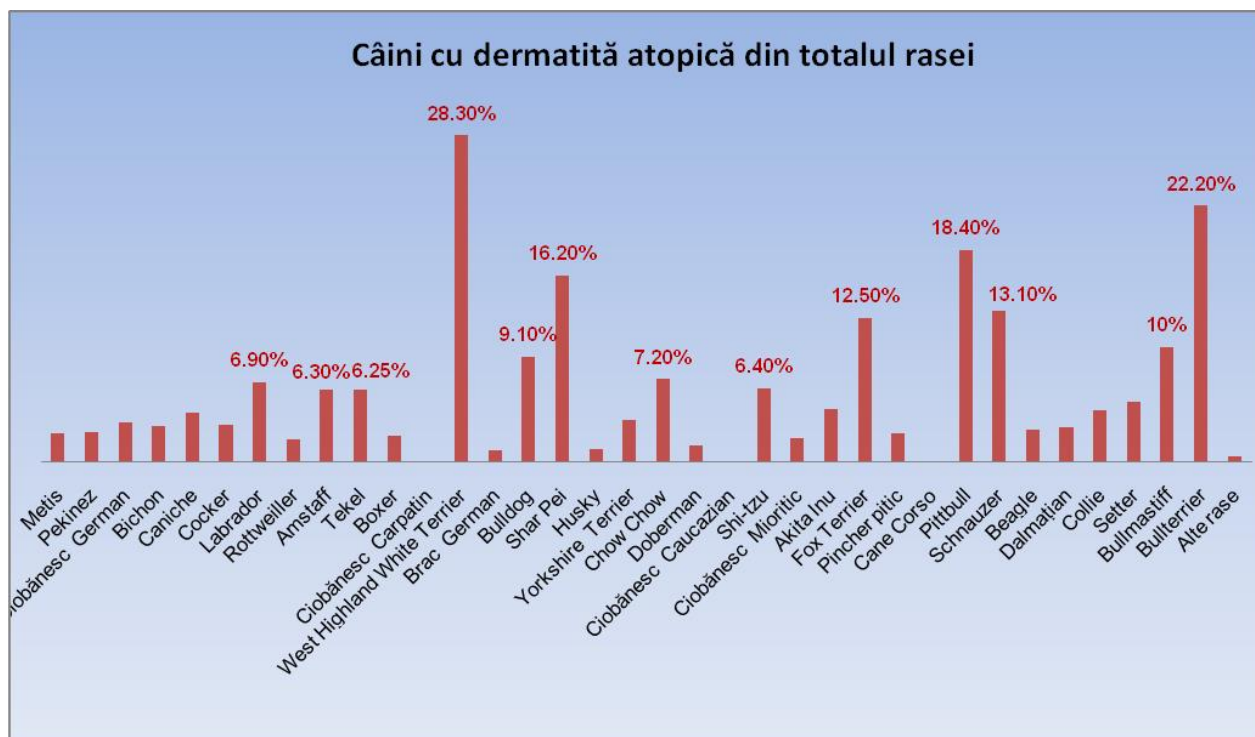


**Fig. 4 Ponderea câinilor cu dermatită atopică din populația unei rase**

**Pic. 4 Dogs with atopic dermatitis inside each breeds population**



**Fig. 5 Proportia câinilor cu atopie raportată în funcție de grupul de apartenență ales**

**Pic. 5 Different views on the distribution of atopic dogs depending on reference group**

În cadrul grupului de dermatite, noi le-am inclus pe cele cu substrat alergic, endocrin, micotic, piodermitile dar am considerat și hipersensibilizările alergice de tip I sau alte anomalii ale sistemului imun. Dermatitele parazitare nu au fost incluse. Toate celelalte afecțiuni enumerate pot fi boli secundare ce evoluează pe seama unui substrat atopic sau (în cazul reacțiilor anormale ale sistemului imun) semne ce pot indica un pacient cu predispoziție spre atopie. Dermatita provocată de purici este singura de origine parazitară care a fost luată în considerare deoarece ea evoluează de multe ori ca o alergie, în special la indivizii cu hipersensibilitate, în sensul că un număr foarte mic de purici sau de pișcături determină o reacție inflamatorie exagerată la nivelul pielii (Nagy, 2009).

În categoria dermatite endocrine au intrat sindromul Cushing și hipotiroidismul. Ca reacții alergice au fost considerate reacțiile de hipersensibilizare de tip I (edem angioneurotic, urticarie, erupție buloasă) și anazarcoida juvenilă. Trebuie ținut cont de faptul că sindromul Cushing poate evolua la pacienți atopici cronici, tratați timp îndelungat cu doze mari de corticosteroizi (Scott, 2001). Hipotiroidismul, pe de altă parte, trebuie considerat în cadrul diagnosticului diferențial atunci când semnele de alergie nu sunt foarte clare.

**Tabelul 2****Tipuri de boli dermatologice întâlnite****Table 2****Skin problems diagnosed in this study**

| <b>Afecțiuni dermatologice 626</b> | <b>Nr. cazuri</b> | <b>%</b> |
|------------------------------------|-------------------|----------|
| Piodermite                         | 127               | 20.2 %   |
| Endocrine                          | 16                | 2.5 %    |
| Alergice                           | 424               | 67.7 %   |
| Reacții alergice                   | 18                | 2.8 %    |
| Micotice                           | 41                | 6.5 %    |

Distribuția pe ani a cazurilor de atopie la câine nu este egală, ea depinzând de o serie de factori precum regimul pluviometric anual, temperaturile medii lunare, numărul de zile cu temperaturi ridicate, numărul de zile cu ploaie și nori. Condițiile climatice influențează perioada și gradul de polenizare al plantelor, curenții de aer favorizează răspândirea particulelor de praf și polen uneori la distanțe foarte mari, umezeala crescută favorizează dezvoltarea acarienilor din praf. Prevalența cazurilor dar și sezonalitatea episoadelor acute depinde de toți acești factori (Nodtvedt, 2007).

Conform statisticilor meteorologice înregistrate pentru anii precedenți, anul 2010 a fost unul excesiv ploios, fapt reflectat și în numărul mai mare de cazuri (Tabelul 3), iar anii 2011, 2012 și 2013 au fost secetoși (182).

În ceea ce privește distribuția dermatitei atopice pe sezoane, cele mai multe cazuri au fost înregistrate în lunile iunie-august (Tabelul 4), 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).

**Tabelul 3**

**Distribuția pe ani a cazurilor de dermatită atopică la câine**

**Table 3**

**Canine atopic dermatitis cases distributed over the studied years**

| 2008          | 2009           | 2010           | 2011           | 2012           | 2013           | 2014         | 2015           |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| •24<br>•9.4 % | •37<br>•14.5 % | •42<br>•16.5 % | •29<br>•11.4 % | •34<br>•13.3 % | •27<br>•10.6 % | •28<br>•11 % | •33<br>•12.9 % |

**Tabelul 4**

**Distribuția pe sezoane a cazurilor de dermatită atopică la câine**

**Table 4**

**Canine atopic dermatitis cases distributed over the seasons**

| Sezon                  | Nr. câini cu dermatită atopică | %    |
|------------------------|--------------------------------|------|
| Decembrie - Februarie  | 60                             | 23.6 |
| Martie - Mai           | 56                             | 22   |
| Iunie - August         | 80                             | 31.4 |
| Septembrie - Noiembrie | 58                             | 22.8 |
| Total                  | 254                            | 100  |

Numărul mai mare de cazuri de atopie prezent în perioada verii se datorează alergiei la polenurile de graminee și plante ierbacee diverse. Indivizii care manifestă boala în sezonul rece sau chiar până în lunile aprilie – mai, este mai probabil să fie alergici la componente ale prafului de casă sau și la polenuri de pomi, în funcție de zona geografică și de mediul în care trăiește animalul (afară sau în casă) (Nodtvedt, 2007). Distribuția cazurilor pe sezoane a fost realizată doar în baza datei de prezentare la consult. Atopia este o boală cu caracter sezonier doar în cursul primelor episoade clinice, iar pe măsură ce evoluează are tendința de a se manifesta pe tot parcursul anului. Astfel, dacă un pacient a început cu o hipersensibilizare la praful de casă, este

foarte probabil ca după unul-două sezoane, acesta să manifeste simptome și în perioada de polenizare a plantelor locale (Favrot, 2010).

Pentru a obține o imagine mai clară privind locul ocupat de bolile dermatologice în cazuistica noastră, am realizat o distribuție procentuală în funcție de rasă (Tabelul 5). Astfel, am urmărit următoarea schemă (Fig. 6):

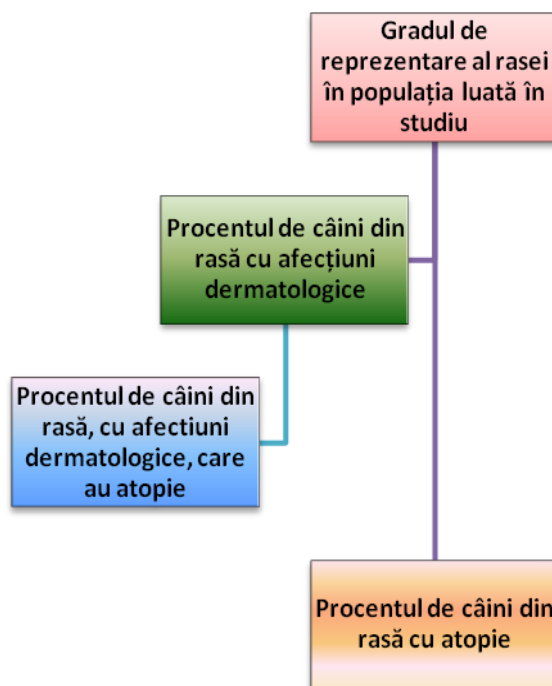


**Fig. 6 Schemă de raportare a cazurilor de atopie la câine în funcție de rasă**

**Pic. 6 Breed dependent distribution chart for atopic dogs**

**Tabelul 5**

**Distribuția procentuală a câinilor cu afecțiuni dermatologice pe rase**

**Table 5**

**Dogs with dermatological illnesses inside each breeds populations**

| Nr. total de câini | Ponderea câinilor cu afecțiuni dermatologice din totalul rasei | Nr. total de câini  | Ponderea câinilor cu afecțiuni dermatologice din totalul rasei |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|
| Metis              | 6.4 %                                                          | Chow Chow           | 21.7 %                                                         |
| Pekinez            | 8 %                                                            | Doberman            | 7.5 %                                                          |
| Ciobănesc German   | 10 %                                                           | Ciobănesc Caucazian | 6 %                                                            |
| Bichon             | 7.2 %                                                          | Shi-tzu             | 20.9 %                                                         |
| Caniche            | 8.9 %                                                          | Ciobănesc Mioritic  | 6.5 %                                                          |
| Cocker             | 7.3 %                                                          | Akita Inu           | 11.6 %                                                         |
| Labrador           | 13.5 %                                                         | Fox Terrier         | 15 %                                                           |
| Rottweiler         | 7 %                                                            | Pincher pitic       | 15 %                                                           |

| Continuare Tabel 5          |        |             |        |
|-----------------------------|--------|-------------|--------|
| Amstaff                     | 16.3 % | Cane Corso  | 5.2 %  |
| Tekel                       | 11.8 % | Pittbull    | 36.8 % |
| Boxer                       | 10.6 % | Schnauzer   | 15.7 % |
| Ciobănesc Carpatin          | 3.4 %  | Beagle      | 11.4 % |
| West Highland White Terrier | 40.5 % | Dalmațian   | 6 %    |
| Brac German                 | 8 %    | Collie      | 4.5 %  |
| Bulldog                     | 19.3 % | Setter      | 5.2 %  |
| Shar Pei                    | 30.2 % | Bullmastiff | 20 %   |
| Husky                       | 7.4 %  | Bullterrier | 33.3 % |
| Yorkshire Terrier           | 11.3 % | Alte rase   | 0.5 %  |

Din datele prezentate se poate observa ca anumite rase sunt mai susceptibile la dermatite față de altele. Printre acestea se numără West Highland White Terrier, Pittbull, Bullterrier, Shar Pei cu peste 30% din câini având probleme cutanate (Fig. 7). Aceleași rase au înregistrat peste 50% cazuri de atopie din totalul cazurilor dermatologice.

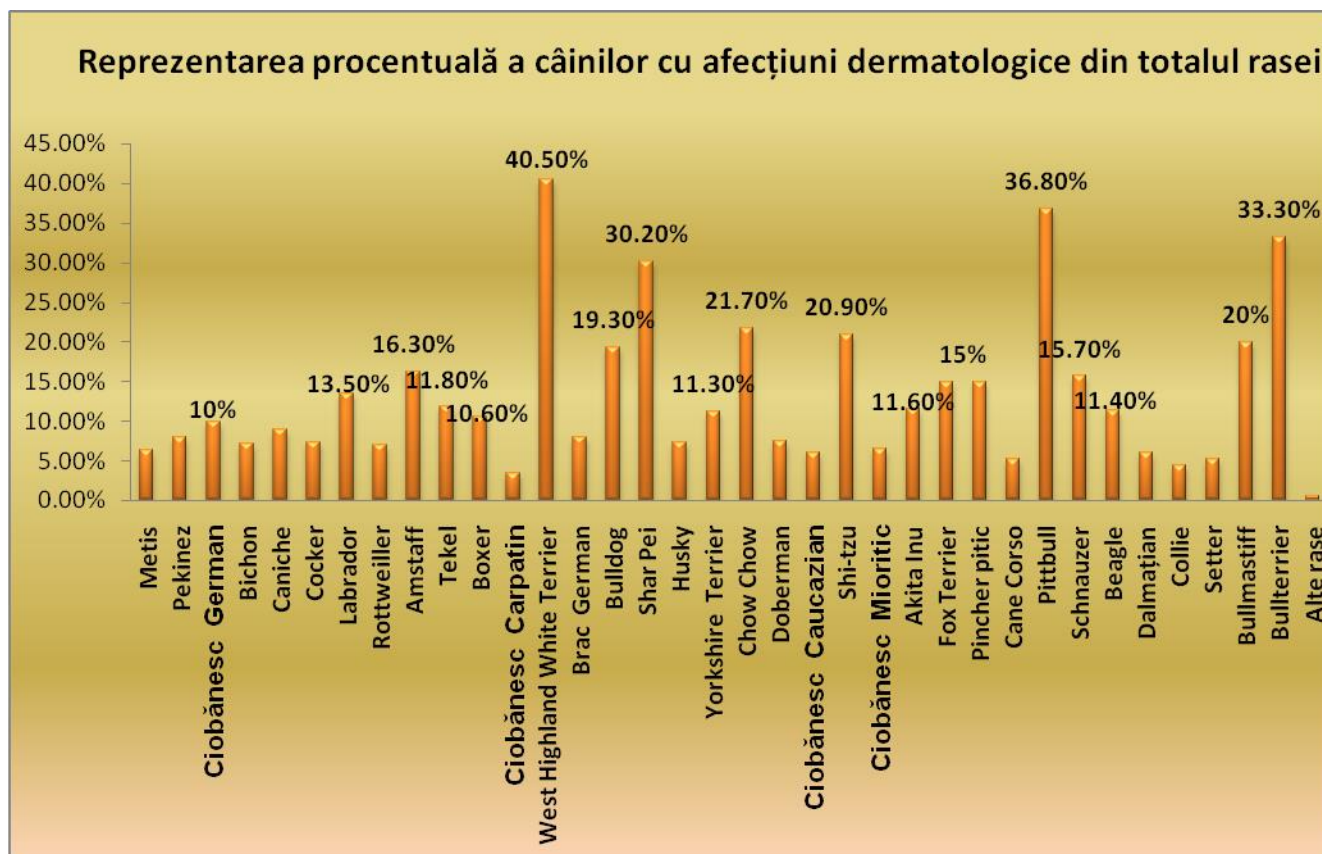


**Fig. 7 Reprezentarea grafică a raselor cu peste 10% câini cu afecțiuni dermatologice diverse**

**Pic. 7 Grafic representation of breeds with more than 10% of dogs with different types of dermatitis**

Predispoziția unei rase poate fi nu doar pentru atopie, ci pentru boli de piele în general (Gough, 2010).

Rasele Collie și Setter au înregistrat valori de 100 % câini atopici din cei cu afecțiuni dermatologice, dar această valoare nu are relevanță dacă luăm în considerare faptul că ei au reprezentat 0.3 %, respectiv 0.2 % din totalul populației luate în studiu.

Prin contrast, metișii (derivați în mare parte din Pekinez, Ciobănesc German, Caniche, Bichon) au fost cel mai frecvent întâlniți (26.6%), cu un procentaj scăzut de dermatite, de doar 6.4 %, din care însă 39.6 % au reprezentat doar cazurile de atopie (Tabelul 6), sau altfel spus majoritatea de 18.8%.

**Tabelul 6**

**Reprezentarea procentuală a cazurilor de dermatite alergice din cazurile cu afecțiuni dermatologice diverse, în funcție de rasă**

**Table 6**

**Dogs with different types of allergic dermatitis inside each breeds skin problems group**

| Nr. | Nr. total de câini          | Total câini cu afecțiuni dermatologice (626) | Dermatită atopică | Dermatită alergică la purici | Dermatită alergică alimentară |
|-----|-----------------------------|----------------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 1   | Metis                       | 121                                          | 39.6 %            | 23.9%                        | 12.3%                         |
| 2   | Pekinez                     | 66                                           | 33.3 %            | 33.3%                        | 10.6 %                        |
| 3   | Ciobănesc German            | 72                                           | 33.3 %            | 29.1 %                       | 2.7 %                         |
| 4   | Bichon                      | 32                                           | 43.7 %            | 9.3 %                        | 18.6 %                        |
| 5   | Caniche                     | 29                                           | 48.2 %            | 10.3 %                       | 10.3 %                        |
| 6   | Cocker                      | 18                                           | 44.4 %            | 11.1 %                       | 11.1 %                        |
| 7   | Labrador                    | 33                                           | 51.5 %            | 6 %                          | 6 %                           |
| 8   | Rottweiler                  | 17                                           | 29.4 %            | 23.5 %                       | 5.8 %                         |
| 9   | Amstaff                     | 28                                           | 39.2 %            | -                            | 7.1 %                         |
| 10  | Tekel                       | 19                                           | 52.6 %            | 5.2 %                        | 10.4 %                        |
| 11  | Boxer                       | 14                                           | 21.4 %            | -                            | -                             |
| 12  | Ciobănesc Carpatin          | 4                                            | -                 | 50 %                         | 25 %                          |
| 13  | West Highland White Terrier | 43                                           | 69.7 %            | -                            | 4.6 %                         |
| 14  | Brac German                 | 8                                            | 12.5 %            | -                            | 25 %                          |
| 15  | Bulldog                     | 19                                           | 47.3 %            | 5.2 %                        | 10.4 %                        |
| 16  | Shar Pei                    | 26                                           | 53.8 %            | -                            | 3.8%                          |
| 17  | Husky                       | 6                                            | 16.6 %            | -                            | 16.6%                         |
| 18  | Yorkshire Terrier           | 9                                            | 33.3 %            | 11.1 %                       | 11.1%                         |
| 19  | Chow Chow                   | 15                                           | 33.3 %            | -                            | 20 %                          |
| 20  | Doberman                    | 5                                            | 20 %              | -                            | -                             |

| Continuare Tabel 6 |                     |    |        |      |        |
|--------------------|---------------------|----|--------|------|--------|
| 21                 | Ciobănesc Caucazian | 4  | -      | -    | 25 %   |
| 22                 | Shi-tzu             | 13 | 30.7 % | -    | 38.4 % |
| 23                 | Ciobănesc Mioritic  | 3  | 33.3 % | -    | -      |
| 24                 | Akita Inu           | 5  | 40 %   | -    | -      |
| 25                 | Fox Terrier         | 6  | 83.3 % | -    | -      |
| 26                 | Pincher pitic       | 6  | 16.6 % | -    | -      |
| 27                 | Cane Corso          | 2  | -      | -    | -      |
| 28                 | Pittbull            | 14 | 50 %   | -    | 7.1 %  |
| 29                 | Schnauzer           | 6  | 83.3 % | -    | 16.6 % |
| 30                 | Beagle              | 4  | 25 %   | -    | -      |
| 31                 | Dalmațian           | 2  | 50 %   | 50 % | -      |
| 32                 | Collie              | 1  | 100 %  | -    | -      |
| 33                 | Setter              | 1  | 100 %  | -    | -      |
| 34                 | Bullmastiff         | 2  | 50 %   | -    | -      |
| 35                 | Bullterrier         | 3  | 66.6 % | -    | -      |
| 36                 | Alte rase           | 2  | 100 %  | -    | -      |

Cea mai întâlnită rasă a fost Pekinez cu 11.6% câini din care 8% au avut dermatite. Din câinii care sufereau de boli cutanate ai acestei rase, 33.3% aveau atopie, însumând 8.6% din totalul cazurilor de dermatită atopică.

Ciobănescul german a fost a treia rasă, ca frecvență, în populația generală canină și este cunoscut ca fiind predispus la dermatita atopică (Gough, 2010; Scott, 2010). Din câinii acestei rase 10% aveau afecțiuni dermatologice diverse din care o treime atopie, reprezentând 9.4% din totalul cazurilor.

Rasa Bichon este ultima care a cumulat mai mult de 5% din totalul câinilor înregistrați, cu 7.2% având boli cutanate, din care aproape jumătate atopie.

Rasa Caniche (4.6% din populația canină) a avut 8.9% cazuri de dermatite din care aproape jumătate reprezentate de atopie. Aceste ultime două rase au însumat fiecare 5.5% din cazurile de atopie.

Cocker-ul, Labrador-ul și Rottweiler-ul au avut fiecare cate 3.4% din populația luată în studiu, dar câinii din rasa Labrador au avut cele mai multe cazuri de dermatită (13.5%), din care mai mult de jumătate cu atopie, adică 6.6% din totalul pacienților atopici .

Rottweiler-ul nu este una din rasele predispuse la atopie. Totuși, din 7% câini cu dermatită, aproape o treime au fost afectați de această boală.

Rasa Amstaff a reprezentat doar 2.4% din populația studiată, cu 16.3% indivizi cu dermatită din care 39% cu atopie. Este o rasă predispusă la această boală și la probleme de piele în general (Gough, 2010), cumulând în acest studiu 4.3% din totalul pacienților atopici.

Teckel-ul este ultima rasă care mai cumulează peste 2% din populația luată în studiu, cu 11.8% câini cu dermatită, din care mai mult de jumătate cu dermatită atopică, reprezentând 3.9% din cazuistica acestei boli.

Rasa West Highland White Terrier (WHWT) a fost una dintre cele mai afectate de atopie, dar și cu cele mai grave prezentări clinice. Cu un procentaj scăzut în populația luată în studiu, de doar 1.5%, a avut 40.5% indivizi cu probleme de piele, din care 69.7% cu atopie. După metiși, a adunat cel mai mare procent de indivizi atopici din cazuistica acestei boli - 11.8% (Tabelul 8).

Rasa Bulldog a avut 19.3% câini cu afecțiuni cutanate din care 47.3% cu dermatită atopică. Din numărul total de pacienți atopici a ocupat doar 3.5%, o valoare destul de ridicată considerând faptul că reprezentarea rasei în populația generală a fost mică (1.4%).

Shar Pei este de asemenea o rasă puternic predispusă la afecțiuni cutanate. În studiul nostru 30% din reprezentanții acestei rase au avut probleme de piele, iar din aceștia, 53.8% atopie, ocupând 5.5% din cazuistica acestei boli.

Cu doar puțin peste 1% din populația generală, rasa Yorkshire Terrier a avut 11.3% din reprezentanți afectați de dermatite diverse, din care peste o treime erau atopici.

Câinii din rasa Chow-Chow sunt predispuși la afecțiuni cutanate, fapt ce reiese și din faptul că 21.7% din aceștia aveau dermatită, o treime fiind atopici (Gough, 2010).

În ceea ce privește rasa Shi-tzu, valorile obținute au fost foarte asemănătoare cu cele de la Chow-Chow. Luând în calcul slaba reprezentare a acestor rase în populația luată în studiu (0.9%, respectiv 0.8%), procentajele cumulate în cazuistica pacienților atopici sunt destul de semnificative: 1.9%, respectiv 1.5% (Tabelul 8).

Rasele Fox Terrier și Schnautzer au înregistrat valori similare, aproximativ 15% din reprezentanți afectați de dermatite diverse, din care 83.3%, pentru ambele rase, aveau dermatită atopică. Ambele rase au cumulat câte 1.9% din totalul cazurilor de atopie.

În ceea ce privește rasa Pitbull, chiar dacă a fost slab reprezentată în populația generală, a avut 36.8% de indivizi cu probleme cutanate, din care jumătate cu atopie, cumulând 2.7% din cazurile afectate de această boală.

Au existat o serie de rase predispuse la atopie (Dalmațian, Collie, Setter, Bullmastif, Bullterrier), slab reprezentate în populația luată în studiu, dar la care majoritatea indivizilor cu probleme dermatologice au fost atopici (între 50% și 100%). Totuși, aceste procente corespund unui număr de unul-două cazuri în funcție de rasă, insuficient pentru a putea spune că se confirmă o predispoziție în ceea ce le privește.

În ceea ce privește dermatitele cu altă cauză decât atopia, ne-au interesat în mod special tot cele care aveau un substrat alergic și puteau pune probleme în cazul diagnosticului diferențial. În literatură se menționează faptul că dermatita alergică la purici este pe primul loc ca frecvență la câine, fiind urmată de atopia (Scott, 2001). Rezultatele obținute în acest studiu, strict limitate la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași, situează alerggia la purici, în cele mai multe cazuri, pe un loc inferior față de atopia, foarte rar la egalitate cu aceasta, bineînțeles în funcție de rasă. Alergia alimentară ocupă locul al treilea sau se situează, în unele cazuri, pe aceeași poziție cu cea la saliva de purici.

Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că puricii pot fi cu ușurință observați de către proprietari, iar deparazitarea externă este o procedură pe care o pot executa chiar aceștia cu ușurință, fiind disponibilă pe piață o gamă largă de produse antiparazitare externe ce pot fi achiziționate fără restricții.

La rasele Caniche, Cocker, Labrador și Yorkshire Terrier procentele de indivizi afectați de dermatită alergică la purici sau alimentară au fost egale, rasele fiind dominate de cazuri de atopia (Tabelul 7).

Au fost rase ce nu au avut nici un caz de atopia, cum ar fi Ciobănescul carpatin și cel caucazian, dar care au înregistrat fiecare câte 25% cazuri de dermatită alergică alimentară, iar la Ciobănescul carpatin 50% din indivizi au avut alerggie la purici (Tabelul 7).

La rasa Pechinez s-a observat un număr egal de cazuri de atopia și de alerggie la purici, în timp ce la Ciobănescul german și Rottweiler diferențele procentuale au fost mici iar cazurile de dermatită alergică alimentară au fost puține.

La câinii metiși toate cele trei tipuri de dermatite alergice au înregistrat procente semnificative, a doua ca frecvență fiind alerggia la purici, cu 23.9% cazuri, din metișii cu afecțiuni dermatologice, iar alerggia alimentară a fost a treia, cu 12.3%.

La rasele Bichon și Bulldog s-au găsit mai multe cazuri de dermatită alergică alimentară decât de alerggie la saliva de purici. Au existat și rase care nu au avut nici un caz de dermatită alergică la saliva de purici, acestea fiind afectate doar de atopia și alerggie alimentară: Shi-tzu, Brac German, Chow-Chow, Husky, Schnauzer, Pittbull, Amstaff, WHWT și Shar Pei, în ordinea descrescătoare a procentajului de cazuri de alerggie alimentară din totalul reprezentanților rasei cu afecțiuni dermatologice.

Au fost și rase la care singura dermatită cu cauze alergice întâlnită a fost atopia: Collie, Setter, Fox Terrier, Bullterrier, Bullmastiff, Akita Inu, Ciobănesc mioritic, Beagle, Boxer, Doberman, Pincher pitic, în ordinea descrescătoare a ponderii cazurilor de atopia înregistrate.

Toate aceste date trebuie raportate la prevalența rasei în populația canină luată în studiu și la procentul de câini, din fiecare rasă, afectați de probleme cutanate cu diverse cauze.

Dintre rasele studiate, unele au fost mai afectate de dermatita atopică decât altele. Raportat la numărul total de indivizi apartenenți, rasa WHWT a avut cei mai mulți pacienți cu atopie, urmată de Bullterrier, Pittbull, Shar Pei, Schnauzer, Fox Terrier și Bullmastiff. Înafară de rasa WHWT, care reprezintă 1.5% din populația luată în studiu, restul sunt rase cu o reprezentare foarte slabă (Tabelul 1).

**Tabelul 7**

**Distribuția procentuală a cazurilor de dermatite alergice pe rase de câini**

**Table 7**

**Dogs with different types of allergic dermatitis inside each breeds population**

| Nr. total de câini<br>6998     | Câini cu<br>dermatită<br>atopică din<br>totalul rasei<br>% | Câini cu<br>dermatită<br>alergică la<br>saliva de<br>purici din<br>totalul<br>rasei<br>% | Câini cu<br>dermatită<br>alergică<br>alimentară din<br>totalul rasei<br>% |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Metis                          | 2.5 %                                                      | 1.55 %                                                                                   | 0.8 %                                                                     |
| Pekinez                        | 2.6 %                                                      | 2.69 %                                                                                   | 0.85 %                                                                    |
| Ciobănesc German               | 3.5 %                                                      | 3 %                                                                                      | 0.29 %                                                                    |
| Bichon                         | 3.1 %                                                      | 0.6 %                                                                                    | 1.36 %                                                                    |
| Caniche                        | 4.3 %                                                      | 0.92 %                                                                                   | 0.93 %                                                                    |
| Cocker                         | 3.2 %                                                      | 0.81 %                                                                                   | 0.81 %                                                                    |
| Labrador                       | 6.9 %                                                      | 0.82 %                                                                                   | 0.82 %                                                                    |
| Rottweiler                     | 2 %                                                        | 1.65 %                                                                                   | 0.41 %                                                                    |
| Amstaff                        | 6.3 %                                                      | -                                                                                        | 1.15 %                                                                    |
| Tekel                          | 6.25 %                                                     | 0.62 %                                                                                   | 1.25 %                                                                    |
| Boxer                          | 2.29 %                                                     | -                                                                                        | -                                                                         |
| Ciobănesc Carpatin             | -                                                          | 1.73 %                                                                                   | 0.86 %                                                                    |
| West Highland White<br>Terrier | 28.3 %                                                     | -                                                                                        | 1.88 %                                                                    |
| Brac German                    | 1 %                                                        | -                                                                                        | 2 %                                                                       |
| Bulldog                        | 9.1 %                                                      | 1.02 %                                                                                   | 2.04 %                                                                    |
| Shar Pei                       | 16.2 %                                                     | -                                                                                        | 1.16 %                                                                    |
| Husky                          | 1.2 %                                                      | -                                                                                        | 1.23 %                                                                    |
| Yorkshire Terrier              | 3.7 %                                                      | 1.26 %                                                                                   | 1.26 %                                                                    |
| Chow Chow                      | 7.2 %                                                      | -                                                                                        | 4.34 %                                                                    |
| Doberman                       | 1.5 %                                                      | -                                                                                        | -                                                                         |
| Ciobănesc Caucazian            | -                                                          | -                                                                                        | 1.51 %                                                                    |

| Continuare Tabel 7 |        |        |        |
|--------------------|--------|--------|--------|
| Shi-tzu            | 6.4 %  | -      | 8 %    |
| Ciobănesc Mioritic | 2.1 %  | -      | -      |
| Akita Inu          | 4.6 %  | 4.65 % | -      |
| Fox Terrier        | 12.5 % | -      | -      |
| Pincher pitic      | 2.5 %  | 5 %    | -      |
| Cane Corso         | -      | -      | -      |
| Pittbull           | 18.4 % | -      | 2.63 % |
| Schnauzer          | 13.1 % | -      | 2.63 % |
| Beagle             | 2.8 %  | -      | -      |
| Dalmațian          | 3 %    | 3 %    | -      |
| Collie             | 4.5 %  | -      | -      |
| Setter             | 5.2 %  | -      | -      |
| Bullmastiff        | 10 %   | -      | -      |
| Bullterrier        | 22.2 % | -      | -      |
| Alte rase          | 0.5 %  | -      | -      |

Câinii din rasa Pincher pitic au avut dermatită alergică la purici în proporție de 5%, fiind urmați de Akita Inu, Dalmațian și Ciobănesc german, cei din urmă fiind și cel mai bine reprezentați în grupul studiat (Tabelul 7).

**Tabelul 8**

**Distribuția pe rase a cazurilor de atopie la câine**

**Table 8**

**Dogs with atopic dermatitis inside each breeds population**

| Nr. | Nr. total de câini<br>6998  | Câini cu dermatită atopică din totalul cazurilor de<br>atopie (254) |
|-----|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1   | Metis                       | 18.8 %                                                              |
| 2   | Pekinez                     | 8.6 %                                                               |
| 3   | Ciobănesc German            | 9.4 %                                                               |
| 4   | Bichon                      | 5.5 %                                                               |
| 5   | Caniche                     | 5.5 %                                                               |
| 6   | Cocker                      | 3.1 %                                                               |
| 7   | Labrador                    | 6.6 %                                                               |
| 8   | Rottweiler                  | 1.9 %                                                               |
| 9   | Amstaff                     | 4.3 %                                                               |
| 10  | Tekel                       | 3.9 %                                                               |
| 11  | Boxer                       | 1.1 %                                                               |
| 12  | Ciobănesc Carpatin          | -                                                                   |
| 13  | West Highland White Terrier | 11.8 %                                                              |
| 14  | Brac German                 | 0.3 %                                                               |
| 15  | Bulldog                     | 3.5 %                                                               |
| 16  | Shar Pei                    | 5.5 %                                                               |
| 17  | Husky                       | 0.3 %                                                               |
| 18  | Yorkshire Terrier           | 1.1 %                                                               |

| Continuare Tabel 8 |                     |       |
|--------------------|---------------------|-------|
| 19                 | Chow Chow           | 1.9 % |
| 20                 | Doberman            | 0.3 % |
| 21                 | Ciobănesc Caucazian | -     |
| 22                 | Shi-tzu             | 1.5 % |
| 23                 | Ciobănesc Mioritic  | 0.3 % |
| 24                 | Akita Inu           | -     |
| 25                 | Fox Terrier         | 1.9 % |
| 26                 | Pincher pitic       | 0.3 % |
| 27                 | Cane Corso          | -     |
| 28                 | Pittbull            | 2.7 % |
| 29                 | Schnauzer           | 1.9 % |
| 30                 | Beagle              | 0.3 % |
| 31                 | Dalmațian           | 0.3 % |
| 32                 | Collie              | 0.3 % |
| 33                 | Setter              | 0.3 % |
| 34                 | Bullmastiff         | 0.3 % |
| 35                 | Bullterrier         | 0.7 % |
| 36                 | Alte rase           | 0.7 % |

Rasele Shi-tzu și Chow-Chow au fost cele mai afectate de dermatita alergică alimentară, urmate de Pittbull și Schnauzer. Dintre toate, rasa Chow-Chow are cel mai mare procent de reprezentanți în populația generală canină.

Din cele 254 de cazuri de dermatită atopică la câine, majoritatea pacienților au fost metiși sau din rasa WHWT, urmași de Ciobănesc german, Pekinez, Labrador, Bichon, Caniche, Shar Pei. Dintre acestea, WHWT, Shar Pei și Labrador au avut cu dermatită atopică peste 50% din indivizii cu afecțiuni dermatologice (Tabelul 8).

**Tabelul 9**

**Vârsta la consult la pacienții atopici și vârsta la debut la cazurile de dermatite alergice**

**Table 9**

**Age on consult for the atopic dogs and onset age for all patients with allergic dermatitis**

| Afecțiuni dermatologice                                       | < 1 an | 1 -3 ani | 3 – 5 ani | 5 – 8 ani | >8 ani |
|---------------------------------------------------------------|--------|----------|-----------|-----------|--------|
| Dermatită atopică                                             | 23     | 109      | 47        | 46        | 29     |
| Vârsta pacienților atopici în momentul prezentării la consult | 9 %    | 42.9 %   | 18.5 %    | 18.1 %    | 11.4 % |
| Dermatită alergică la saliva de purici                        | 8      | 26       | 20        | 27        | 23     |
| Dermatită alergică alimentară                                 | 11     | 29       | 4         | 6         | 12     |
| Reacții alergice                                              | 12     | 6        | -         | -         | -      |

Distribuția cazurilor de dermatită atopică pe vârste corespunde cu datele specificate de literatură (Scott, 2001) și anume, cu faptul că cel mai adesea boala debutează la câini cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani, dar poate să apară de la 6 luni până la 8 ani (Tabelul 9).

Dermatita alergică la purici apare mai frecvent la animalele adulte, cu o distribuție aproximativ egală pe categoriile de vârstă selectate și mici vârful pentru câinii de 1-3 ani sau 5-8 ani.

Dermatita alergică alimentară apare mai frecvent la câinii tineri, cu alimentația în schimbare, la care organismul și sistemul imunitar încă se acomodează cu mediul. La vârste de peste 8 ani pot să apară atât alergii cât și intoleranța alimentară.

Reacțiile alergice au fost mai frecvente la căței cu vârsta sub un an și pot fi puse pe seama procesului de maturizare prin care trece sistemul imunitar în această perioadă.

## Concluzii

1. Dermatitele alergice au afectat 6% din câinii studiați și au reprezentat 67.7% din totalul afecțiunilor dermatologice considerate.
2. Din totalul cazurilor cu afecțiuni dermatologice observate la câinii studiați, 40.5% au fost reprezentate de atopie.
3. În populația canină studiată metișii sunt cel mai bine reprezentați, dar și cei cu cele mai multe cazuri de atopie.
4. Cea mai predispusă la atopie a fost rasa WHWT. Tot aceasta a prezentat și cele mai severe manifestări.
5. Prevalența dermatitei atopice în populația canină studiată a fost de 3.6%.
6. Cele mai multe cazuri de atopie apar consecutiv unui regim pluviometric excedentar.
7. Majoritatea pacienților cu atopie au prezentat simptome care se exacerbau în sezonul cald.
8. Manifestările nespecifice ale dermatitei atopice cresc dificultatea și timpul necesar stabilirii unui diagnostic, fapt ilustrat de diferența de timp dintre vârsta de debut și cea din momentul prezentării la consultație.
9. Rasele predispuse la probleme cutanate și mai ales la atopie au fost afectate în proporții ridicate chiar dacă prezența lor în populația generală canină a fost redusă.

## CAPITOLUL XII

### Diagnosticul clinic în dermatita atopică la câine

## CHAPTER XII

### Clinical diagnosis in canine atopic dermatitis

#### XII.1. Material și metodă

În perioada 1 octombrie 2012 – 1 mai 2016 s-au prezentat pentru consult la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași și au fost diagnosticați cu dermatită atopică 140 de câini, din rase și de vârste diferite. Pentru toate cazurile s-a completat o foaie de observație (Fig. 8), care a urmărit atât elemente de examinare clasice cât și specific dermatologice.

#### Anamneză

**Motivul consultației**.....

**Vârsta achiziționării și proveniența**.....

#### **Mediul pacientului**

Urban ☐ Plimbări în zone cu verdețură ☐ Canise, pensiuni ☐  
Rural ☐ Călătorii recente ☐

#### **Mod de viață**

Afară ☐ În casă ☐ în pat ☐

are perne cu puf, păaturi de lână sau fân unde doarme ☐ pe podea ☐

**Tip de hrană** (preparată în casă, comercială uscată, umedă, mărci utilizate, biscuiți, snackuri etc., hrana de la pui la adult)

Comercială uscată ☐ umedă ☐

Preparată în casă ☐

.....  
Biscuiți, snack-uri ☐

Mărci utilizate:.....

Modificări în alimentație Da ☐ Nu ☐

**Reproducție**

Sterilizat Da ☐ Nu ☐

Călduri (perioada, durata, particularități)

Fătări Nr. ☐ Normale ☐ Distocice ☐

Particularități

**Antecedente medicale sau chirurgicale** Da ☐ Nu ☐

**Alte probleme dermatologice decât cele prezente** Da ☐ Nu ☐

**Afecțiuni non-dermatologice curente** Da ☐ Nu ☐

**Modificări în comportament** Da ☐ Nu ☐

**Fișă dermatologică**

Data apariției primelor semne

Prurit Prezent ☐ Absent ☐

Apărut înainte de leziunile cutanate ☐  
concomitent cu sau după leziunile cutanate ☐

Semne clinice și de comportament:

- Otită externă, prurit la nivelul pavilionului auricular (scărpinat, scuturarea capului)  
Da ☐ Nu ☐

- Cheilită  
Da ☐ Nu ☐

- Conjunctivită, epiforă  
Da ☐ Nu ☐

- Strănutări frecvente, jetaj prezent  
Da ☐ Nu ☐

Când.....

- Manifestări astmatiforme (dispnee, respirație discordantă)  
Da ☐ Nu ☐

Primele semne cutanate observate și evoluția lor

Alopecie ☐ Eritem ☐ Papule ☐ Comedoane ☐ Cruste ☐

Scuame ☐ Pustule ☐ Vezicule ☐ Prurit ☐ Noduli ☐

Hiperpigmentare ☐ Hipopigmentare ☐ Pseudotundere ☐ Edem ☐

Escoriații ☐ Plăgi ☐ Ulcere ☐ Seboree ☐ Foliculită ☐  
 Furunculoză ☐ Lichenificație ☐ Formațiuni verucoase ☐

Modificări dependente de sezon Da ☐ Nu ☐

Alte animale sau persoane afectate cu care pacientul a intrat în contact sau cu care intră în contact frecvent

Da ☐ Nu ☐

Deparazitări externe sau interne efectuate și data lor (ultima măcar)

Șampoane și alte produse dermatologice utilizate Da ☐ Nu ☐  
 Care și când

Parerea proprietarului despre afecțiunea animalului.....

Alte tratamente efectuate și răspunsul apărut în urma acestora Da ☐ Nu ☐  
 Care și când

Diete sau regimuri alimentare Da ☐ Nu ☐  
 Care și când.....

#### Analize efectuate

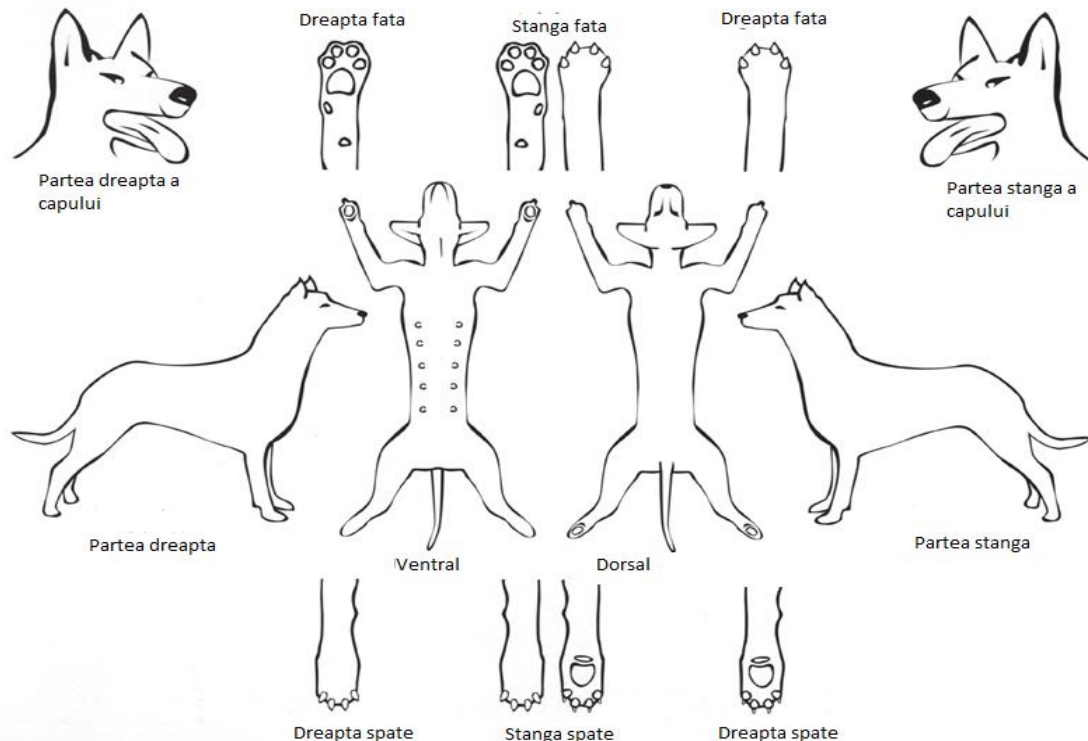


**Fig. 8 Fișă dermatologică pentru identificarea și localizarea leziunilor (Hnilica, 2011)**

**Pic. 8 Dermatological chart for lesion identification and location (Hnilica, 2011)**

Foaia de observație a fost formulată conform modelelor prezentate în îndrumările de practică pentru dermatologia veterinară clinică (Jasmin, 2011, Mueller, 2000).

Anamneza a urmărit obținerea de date referitoare la vârsta de debut a bolii, la primele simptome apărute, succesiunea și evoluția acestora în timp, sezonabilitatea, eventuali factori declanșatori, analize și rezultate, tratamentele efectuate și răspunsul observat în urma acestora. De asemenea, s-a luat în calcul și prezența unor alte afecțiuni non-dermatologice ce au evoluat sau evoluează în prezent.

În fișa dermatologică s-au precizat leziunile observate și localizarea acestora pe corpul animalului, regimul de viață (urban/rural, afara/în casă, tipul de hrană), frecvența deparazitărilor și produsele folosite.

Pentru precizarea diagnosticului de dermatită atopică s-au urmărit criteriile enunțate de Willemse (1988), Prelaud (1999) și Favrot (2010), ghidurile de practică pentru dermatologia clinică la animale de companie (Jasmin, 2011), dar mai ales datele obținute în urma realizării diagnosticului diferențial (sau de excludere) ce a urmărit eliminarea altor dermatite cu simptomatologie și localizare asemănătoare, dar cu etiologie diferită.

Pentru identificarea prezenței eventualilor paraziți externi s-a inspectat cu atenție blana și pielea câinilor, s-au realizat raclate cutanate și prelevate de tip scotch-test ce au fost mai apoi colorate și examinate microscopic. Pentru identificarea excrementelor de purici s-a efectuat testul colii albe de hârtie, umectată cu apă, pe care s-a scuturat blana animalului. În contact cu apa, sângele digerat eliberează un pigment roșu, ușor vizibil pe foaia albă.

Raclatul cutanat s-a realizat cu ajutorul unei lame de bisturiu sterile. La examinarea microscopică directă a raclatului cutanat (colorat cu lactofenol, albastru de metilen, Gram, Diff-Quick) s-a putut observa prezența paraziților, bacteriilor și a levurilor.

Scotch-testul a presupus utilizarea unei benzi de scotch curate, proaspăt desprinsă, a cărei porți centrale a fost făcută să adere, prin presiuni ușoare cu degetele, la pielea lezionată a pacientului. Banda s-a desprins apoi și s-a depus pe o lamă curată, degresată, pe care s-a aplicat anterior o picătură de colorant (lactofenol). Capetele benzii au servit la fixarea acesteia pe lama de sticlă (Mueller, 2000).

Dermatita atopică se diagnostică în principal prin efectuarea unei examinări clinice minuțioase cu scopul de a exclude alte boli cu manifestări asemănătoare. Debutul este dominat de prurit, localizat sau generalizat, și leziuni primare: eritem, papule, pustule (Scott, 2001).

Eritemul reprezintă o vasodilatație dermică exprimată la suprafața pielii prin roșeață ce dispare la presiunea cu degetul. Poate fi localizat sub formă de macule sau generalizat. Poate fi accentuat de căldură, agitația animalului și grataj (Solcan, 1998).

Papulele sunt denivelări apărute la suprafața pielii, dure, pline cu transudat, de dimensiuni cuprinse între 1 mm și 1 cm. Formațiunile de acest tip mai mari de 1cm se numesc vezicule sau bule.

Pustulele sunt formațiuni de la suprafața pielii de 1-3 mm, pline cu material purulent, sterile sau nu (Solcan și col., 2011).

Leziunile secundare apar pe măsură ce boala se cronicizează și sunt reprezentate de:

- scuame ce apar datorită tulburărilor de keratinizare sau creșterii gradului de deshidratare a pielii;
- crustele se formează consecutiv spargerii papulelor și pustulelor, spontan sau prin grataj;
- escoriațiile sunt pierderi de substanță la nivel superficial, apar consecutiv gratajului;
- eroziunile implică pierderea straturilor epidermice până la membrana bazală. Ambele se vindecă fără formare de cicatrici;
- ulcerele presupun depășirea membranei bazale a epidermului cu pătrunderea în structura dermului. Vindecarea este dificilă, cu formare de cicatrici;
- alopecia reprezintă pierderea de păr anormală, localizată sau generalizată, difuză, parțială sau completă, simetrică sau asimetrică;
- pseudotunderea reprezintă pierderea de păr consecutiv ruperii firelor prin grataj sau lins;
- lichenificarea este dată de îngroșarea epidermului, în special a stratului cornos (hipercheratoză), cu accentuarea desenului de pe suprafața pielii. Apare consecutiv unor inflamații cronice, a fricțiunii continue sau pe fond endocrin;
- hiperpigmentarea reprezintă acumularea de pigment melanic;
- paracheratoza;
- cicatricile;
- fistulele (Vulpe, 2002; Campbell, 2004; de Buen de Arguero, 2008).

Forma generalizată se poate întâlni la 40% din cazuri. Se consideră că boala debutează prin prurit axilar, facial și al regiunii abdominale-inghinale (Favrot, 2010). Animalele au fost observate pentru surprinderea pruritului, s-au examinat durata, intensitatea, ritmul, frecvența și localizarea acestuia.

Pruritul este definit în literatură ca un sindrom complex, o neuroalergoză caracterizată prin senzație de mâncărime, scărpinare, lingere și chiar mușcare a unor regiuni. Pe baza anamnezei și prin examinarea clinică (eventual examene paraclinice) s-au exclus drept cauze ale pruritului eventualele afecțiuni endocrine, metabolice, hepatopatii și nefropatii. După înlăturarea senzației de mâncărime, pruritul poate fi limitat la anumite regiuni corporale, cum ar fi perianal, nazal etc. Generalizarea senzației se întâlnește în sindromul uremic, în alergii, nefrite, insuficiențe hepatice, afecțiuni endocrine. În funcție de intensitate, pruritul poate fi vag, intens și mutilant (se crează plăgi cu pierdere de substanță) (Vulpe, 2002; Germain, 2005).

Ca leziuni primare, cele mai întâlnite sunt eritemul și erupția papulară. Zonele cel mai des afectate sunt fața, conchiile auriculare, zonele ventrale și flexurale (abdomen, inghinal, axilar, flexie cot), zona perineală și extremitățile distale. Pot să apară și o serie de particularități lezionale sau de localizare în funcție de rasă.

Odată ce boala devine cronică, leziunile evoluează datorită autotraumatizării, inflamației cronice și suprainfecțiilor. Leziunile secundare sunt alopecia, escoriațiile, lichenificarea, hiperpigmentarea, crustizarea și seboreea (Bizikova, 2015).

De-a lungul timpului au fost formulate mai multe seturi de criterii majore și minore ce pot fi de ajutor pentru stabilirea unui diagnostic clinic de atopie. În 1988, Willemse este primul care întocmește o astfel de listă:

criterii majore: - prurit;

- afectarea regiunii feței și/sau a degetelor;
- lichenificarea feței anterioare a regiunii tarsiene sau a feței laterale a regiunii carpiene;
- caracterul cronic, recidivant al dermatitei;
- antecedentele familiale ale atopiei;
- rasa predispusă la atopie;

criterii minore: - debutul bolii înaintea vârstei de 3 ani;

- eritemul facial și cheilita;
- conjunctivita bacteriană;
- piodermita stafilococcică superficială;
- hiperhidroza;
- reacția de tip imediat la testele intradermice cu aeroalergenii;
- nivelul crescut de IgG specifice alergenului;

- nivelul crescut de IgE specifice alergenului.

Din aceste liste se considera diagnostic pozitiv de atopie dacă erau întrunite 3 criterii majore și 3 minore. Prelaud a întocmit un alt set asemănător în 1999, din care trebuiau întrunite doar 3 criterii: cortico-sensibilitatea pruritului, pododermatita eritematoasă anterioară, eritemul feței interne a conchiei auriculare și cheilita.

Criteriile de diagnostic propuse de Favrot (Tabelul 10) sunt cele mai actuale și au o oarecare flexibilitate, astfel încât specificitatea și sensibilitatea lor fluctuază în funcție de numărul de criterii îndeplinite.

**Tabelul 10**

**Seturile de criterii pentru diagnostic (Favrot, 2010)**

**Table 10**

**Diagnostic criteria (Favrot, 2010)**

| Set 1                                          |            |       | Set 2                                          |  |  |
|------------------------------------------------|------------|-------|------------------------------------------------|--|--|
| debutul bolii sub 3 ani                        |            |       | debutul bolii sub 3 ani                        |  |  |
| habitat predominat de spații închise (în casă) |            |       | habitat predominat de spații închise (în casă) |  |  |
| prurit cortico-sensibil                        |            |       | prurit fără leziuni la debut                   |  |  |
| infecții levurice cronice sau recurente        |            |       | afectarea lăbuțelor anterioare                 |  |  |
| afectarea lăbuțelor anterioare                 |            |       | afectarea conchiilor auriculare                |  |  |
| afectarea conchiilor auriculare                |            |       | neafectarea marginilor conchiilor              |  |  |
| neafectarea marginilor conchiilor              |            |       | neafectarea zonei dorso-lombare                |  |  |
| neafectarea zonei dorso-lombare                |            |       |                                                |  |  |
| sensibilitate                                  | 5 criterii | 85.4% | 77.2%                                          |  |  |
|                                                | 6 criterii | 58.2% | 42%                                            |  |  |
| specificitate                                  | 5 criterii | 79.1% | 83%                                            |  |  |
|                                                | 6 criterii | 88.5% | 93.7%                                          |  |  |

Pentru a ne orienta corect în ceea ce privește localizarea leziunilor la câinii cu dermatită atopică am utilizat schemele prezentate în literatura de specialitate (Fig. 9).

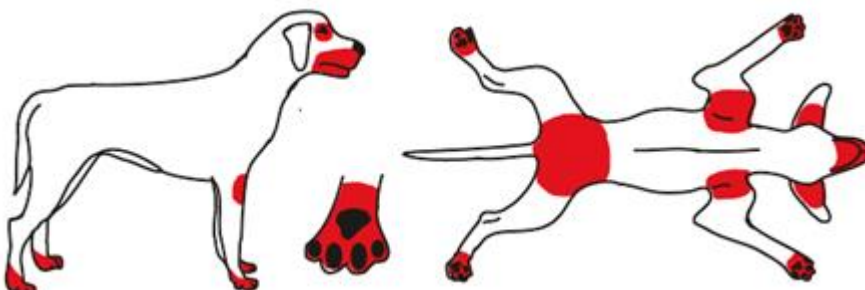


**Fig. 9 Localizarea primară a leziunilor în dermatita atopică (Hensel, 2015)**

**Pic. 9 Initial location sites for lesions in canine atopic dermatitis (Hensel, 2015)**

## XII.2. Rezultate și discuții

S-au luat în considerare 2 factori de vârstă: debutul bolii și momentul la care câinii au fost prezentați la consultație la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași. Pentru ambele seturi de date, pacienții au aparținut majoritar categoriei de vârstă 1-3 ani. Diferențele de timp au variat de la câteva săptămâni până la câțiva ani, majoritatea situându-se între 4 luni și un an jumate (Tabelul 11).

**Tabelul 11**

**Distribuția cazurilor în funcție de vârsta la consult și cea de debut a bolii**

**Table 11**

**Age on consult and onset age for the atopic dogs examined**

|                  | <b>Vârsta la momentul consultului</b> | <b>Vârsta de debut a bolii</b> |
|------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| <b>&lt;1 an</b>  | 6.40%                                 | 10.7%                          |
| <b>1-3 ani</b>   | 34.20%                                | 48.5%                          |
| <b>3-5 ani</b>   | 24.20%                                | 14.2%                          |
| <b>5-8 ani</b>   | 23.50%                                | 25%                            |
| <b>&gt;8 ani</b> | 11.40%                                | 1.4%                           |

În cazuistica prezentată, 62,2% din pacienți au fost femele și 37.8% masculi, dar cu toate că Scott menționează o posibilă prevalență crescută la femele (Scott, 2001), acest lucru nu este confirmat deocamdată și de alte studii (Favrot, 2010), unele având chiar mai mulți pacienți masculi (Khoshnegah, 2013; Zur, 2002). Ca mediu de viață, 10% din câini proveneau din mediul rural în timp ce majoritatea de 90% a aparținut mediului urban. Nodtvedt, în 2007, menționează faptul că există o prevalență crescută a cazurilor de atopie la câinii ce provin din mediul urban, iar alte studii susțin predispoziția celor ce trăiesc în principal în casă (Tarpataki, 2006; Favrot, 2009). Aceste date pot fi explicate prin teoria igienei ce presupune că expunerea timpurie la o gamă cât mai largă de alergenii favorizează dezvoltarea normală a sistemului imun cu predominanța limfocitelor de tip Th1 (Nodtvedt, 2007; Kramer, 2013). În acest studiu aproape 60% din câini stăteau în casă, ieșind afară doar pentru câteva plimbări pe zi. Restul de 40% 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. Favrot, în 2010, menționează și el semne digestive (diaree sau vomă) la aproximativ 13%

din pacienți. La 2 pacienți proprietarii au menționat episoade ocazionale de pierdere a cunoștinței sau de tip epileptiform.

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). Literatura menționează faptul că femelele atopice pot manifesta cicluri neregulate, fertilitate scăzută, pseudogestație și lactație falsă mai des decât cele sănătoase (Scott, 2001).

Toți câinii au primit hrană comercială, de cele mai multe ori amestecată de la mai multe firme și de mai multe sortimente, atât uscată cât și umedă. În plus, pe lângă hrană, pacienții au primit și recompense sub formă de biscuiți, batoane de ros etc. Majoritatea sortimentelor de hrană utilizate au fost 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 consultație, de obicei pe bază de miel sau pește. Proprietarii au schimbat alimentația la 20% din pacienți, cu scopul de a îmbunătăți simptomatologia cutanată.

Hrană gătită în casă au primit 55.7% din câini, în amestec cu hrană comercială uscată sau/și umedă, aceasta fiind reprezentată de: carne de pui, oase de pui, orez, legume fierte, pește, oase de vită, oase sau carne de porc (mai rar), ficat, lactate, ouă, resturi de la masă, fructe, dulciuri. Aproximativ 10% din proprietari au menționat faptul că pacientul are obiceiul să fure hrană fie de la masă, fie de la alte animale. Tarpataki, în 2006, menționează că la pacienții studiați în Ungaria alimentația era reprezentată de hrană comercială în proporție de 8.4%, gătită 16.6% și mixtă 75%, bazându-se pe carne de pui în proporție de 92.2%, vită 84.7% și porc 78.3%.

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. Sezonalitatea simptomelor în atopie depinde de tipul de alergen declanșator, alergenii alimentari (*food induced atopic dermatitis* - FIAD) având tendința de a genera simptome nesezoniere (Picco și col., 2008). Tarpataki (2006) menționează că 2/3 din cazuri debutate în sezonul rece dar 70% din ele cu prurit nesezonier. Favrot (2009) raportează o sezonalitate de 28%, Pocta (2007) de 41.5%, Zur (2002) de 62%, din care 23% toamna, 11% iarna, 49% primăvara și 79% vara iar Picco (2008) 35%, din care 92% vara și 8% iarna.

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

Cu toate acestea, purici au fost găsiți doar la 1.4% din pacienți iar excremente de purici, dar fără prezența paraziților ca atare, la 16.4%. Tarpataki (2006) a găsit purici la 9.8% din pacienți.

De asemenea, în urma efectuării raclatului cutanat, au fost diagnosticați cu suprainfecție levurică (*Malassezia spp.*) 4.2% din câinii cu atopie, majoritatea fiind din rasa WHWT sau Shar Pei. Acest procent este foarte scăzut atunci când îl comparăm cu datele obținute de Tarpataki (2006) – 28% sau Favrot (2009) – 33%.

La cazurile luate în studiu, dermatita atopică a debutat în 60% din cazuri cu prurit și în 40% cu otită externă. La unii pacienți otita s-a manifestat ca unic simptom, cronic sau recidivant (Fig. 10-13), pe perioade variabile de timp, înainte de a apărea și pruritul. În total 43.5% din câini au avut otită externă (de cele mai multe ori bilaterală) la momentul consultului, concomitent cu semnele cutanate. Aceeași valoare o menționează literatura de specialitate (Scott, 2001) dar și alte studii: Favrot (2009) – 43%, Pocta (2007) – 42.5%, Mircean (2008) – 50%, Zur (2012) – 49.4%.

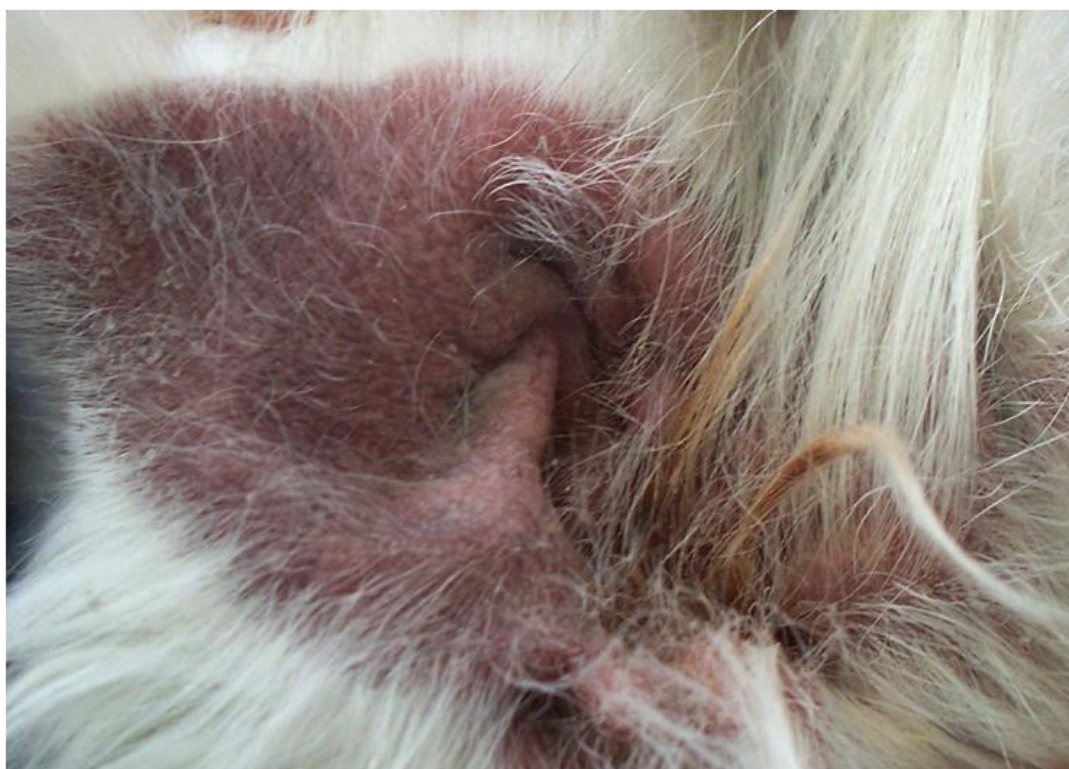


**Fig. 10 Otită externă cronicizată la un câine WHWT cu atopie**

**Pic. 10 Chronic external otitis in an atopic WHWT**



**Fig. 11, 12 Otită externă la doi câini cu atopie din rasele Ciobănesc german și Airdale Terrier**

**Pic. 11, 12 External otitis in atopic dogs, German Shepherd and Airdale Terrier**



**Fig. 13 Otită externă la un Ciobănesc german cu atopie**

**Pic. 13 External otitis in atopic dogs, German Shepherd**

Ca simptome asociate dermatitei am întâlnit cheilita (Fig.14, 15) la 10.7% din câini, conjunctivita (Fig.16) la 24.2%, strănutări frecvente la 2.8% și manifestări astmatiforme la 1.4%. Conjunctivita mai este menționată, ca simptom, de Favrot (2009), la 20.8% din cazuri și de Pocta (2007) la 46.8% ; afectarea buzelor de Favrot (2009), la 42% din cazuri și de Picco (2008) la 33%, iar rinita a fost întâlnită tot de Favrot la 6.6% din cazuri. Scott (2001) menționează totuși că pot fi afectați de conjunctivită până la 80% din câinii cu atopie.



**Fig. 14 Cheilită la un câine WHWT cu atopie**

**Pic. 14 Cheilitis in an atopic WHWT**



**Fig. 15 Cheilită la un Brac german cu atopie**

**Pic. 15 Cheilitis in an atopic German Pointer**

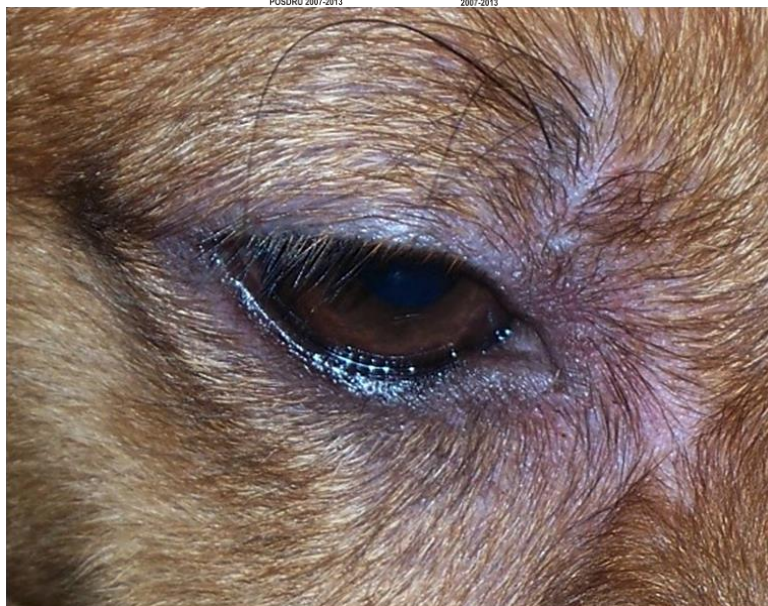


**Fig. 16 Conjunctivită la un cățel metis cu atopie**

**Pic. 16 Conjunctivitis in an atopic crossbreed**

Eritemul (Fig.17) a fost singura leziune întâlnită la toți pacienții, urmat de alopecie, papule (Fig. 21, 22), pustule (Fig. 23, 24) și scuame/cruste. Alopecia a fost de obicei localizată în zonele tipice pentru această boală (Fig.18-20), dar am întâlnit și forma difuză, mai ales atunci când dermatita era deja cronicizată și mai ales în zonele ce nu sunt afectate în mod obișnuit în dermatitele alergice (laturile toracelui, dorsal, pectoral, laturile coapselor, cervical dorsal).

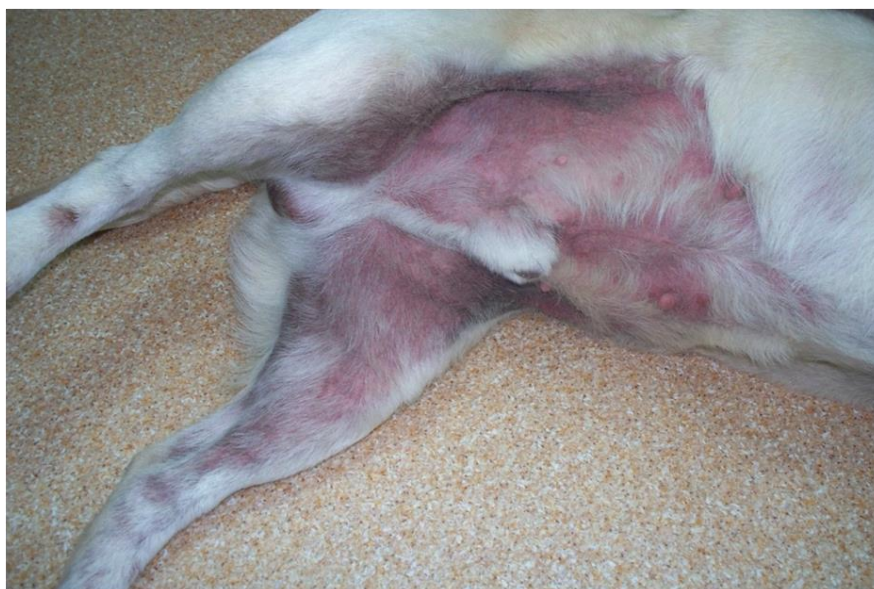


**Fig. 17 Alopecie și eritem generalizate la un pacient cu dermatită atopică. Tendință spre hiperpigmentare**

**Pic. 17 Generalized alopecia and erythema in an atopic patient with a tendency towards hyperpigmentation**



**Fig. 18, 19 Alopecie circumscrișă în zona dorsală la doi pacienți atopici**

**Pic. 18, 19 Circumscribed alopecia on the back of atopic dogs**



**Fig. 20 Alopecie dorsală difuză la un Ciobănesc german cu atopie**

**Pic. 20 Diffuse alopecia on the back of an atopic German Shepherd**



**Fig. 21, 22 Papule localizate pe abdomen la câini cu dermatită atopică**

**Pic. 21, 22 Localized papules on the abdomen of atopic dogs**



**Fig. 23, 24 Pustule întregi și crustizate la câini cu dermatită atopică**

**Pic. 23, 24 Whole and crusted pustules on the abdomen of atopic dogs**

Se poate observa faptul că majoritatea pacienților au prezentat o formă incipientă (Fig.) de atopie (7% prezentau doar eritem și papule), doar 23.5% având leziuni secundare de cronicizare precum hiperpigmentarea (Fig. 25, 26) , 20% lichenificarea (Fig. 27) și 21.4% colorarea în roșu a blănii pe zonele linse insistent (Fig. 28, 29). Leziunile datorate gratajului au fost reprezentate în mare parte de escoriații (Fig. 30) dar eroziunile (Fig. 31) și plăgile au fost și

ele prezente (5% din câini). Seboarea a fost întâlnită la 30% din cazuri (Fig. 32), o valoare mai mare decât cea raportată de alți autori: Favrot (2009) -14% sau Pocta (2007) -21%.

Pentru majoritatea leziunilor nu am găsit date referitoare la prevalența lor în rândul pacienților. Tabloul clinic al bolii este aproximativ constant și bine cunoscut, leziunile fiind cele întâlnite în orice dermatită de tip inflamator și pruriginos. Ceea ce caracterizează atopia este localizarea acestor leziuni (Scott, 2001).



**Fig. 25 Hiperpigmentare la un Ciobănesc german cu atopie cronică**

**Pic. 25 Hyperpigmentation in an atopic German Shepherd**



**Fig. 26, 27 Aspecte de hiperpigmentare și lichenificare severă în dermatita atopică**

**Pic. 26, 27 Severe hyperpigmentation and lichenification in and atopic dog**



**Fig. 28, 29 Colorarea în roșcat a blănței ca urmare a iritației și linsului insistent**

**Pic. 28, 29 Redish tint of the fur due to intensive licking**



**Fig. 30, 31 Eroziuni și escoriații produse prin grataj**

**Pic. 30, 31 Erosions and excoriations due to scratching**

Forma de prezentare a dermatitei atopice poate fi foarte diferită în funcție de: momentul prezentării pacientului la consult, modul în care a debutat boala și rasă. Noi am realizat o ilustrare procentuală a localizărilor lezionale întâlnite la cazurile studiate, având în vedere faptul că diagnosticul clinic de dermatită atopică vizează atât tipul de leziune întâlnită cât mai ales localizarea acesteia, acest tipar fiind aproximativ constant la câini din rase diferite. Anumite rase de câini prezintă totuși o serie de particularități, în sensul că o anumită localizare lezională sau un tipar de evoluție sunt constante.

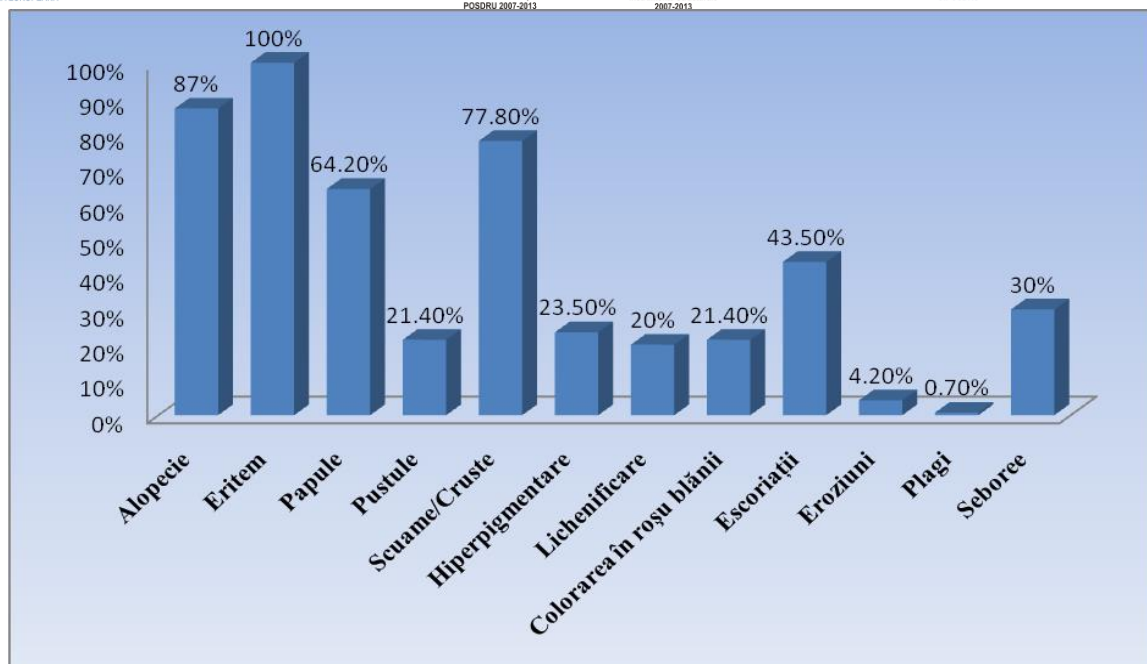


**Fig. 32 Reprezentarea procentuală a prezenței leziunilor la pacienții studiați**

**Pic. 32 Lesions representation for the examined atopic dogs**

Cele mai frecvente localizări întâlnite la câinii luați în studiu au fost: axilară, abdominală, zona de flexie a cotului, fața internă a coapselor, zona dorso-lombară și lombară, lăbuțele anterioare și posterioare. La nivel axilar am întâlnit eritem, alopecie, papule, hiperpigmentare și lichenificare în formele cronice, severe de atopie (Fig. 33-37).



**Fig. 33, 34 Afectarea zonei axilare cu extindere spre antebraț în dermatita atopică**

**Pic. 33, 34 Axillary involvement in dogs with atopic dermatitis**



**Fig. 35, 36 Leziuni în zona axilară în dermatita atopică**  
**Pic. 35, 36 Axillary involvement in dogs with atopic dermatitis**



**Fig. 37 Hiperpigmentare axilară la un câine Labrador**  
**Pic. 37 Axillary hyperpigmentation in an atopic Labrador**

În zona abdominală (Fig. 38-40), afectată în proporție de 79%, am observat eritem, alopecie și papule în majoritatea cazurilor, dar și hiperpigmentare și lichenificare în 20.7% din

cazuri. Zonele axilară, abdominal, internă a coapselor, inghinală și de flexie a cotului sunt primele afectate de leziunile primare și vor fi deci, primele care vor manifesta leziuni secundare.



**Fig. 38, 39, 40 Aspecte din dermatita atopică – afectarea zonei abdominale**

**Pic. 38, 39, 40 Abdominal involvement in canine atopic dermatitis**

Leziunile prezente în zona abdominală au tendința de a se extinde de cele mai multe ori spre zona inghinală și pe fețele interne ale coapselor (Fig. 41-45). Uneori se întâmplă ca toate

zonele ventrale să fie afectate, inclusiv cea pectorală – 27.8% din cazuri. Zur (2012) menționează prezența leziunilor în zonele ventrale la 83% din câinii atopici.



**Fig. 41-44 Extinderea leziunilor din zona abdominală spre partea internă a coapselor**

**Pic. 41-44 Lesions on the abdomen and inner thighs**



**Fig. 45 Pustule și cruste pe abdomen, cu extindere pe coapse, la un câine cu dermatită atopică**

**Pic. 45 Pustules and crusts on the inner thighs of an atopic dog**

În zona de flexie a cotului am întâlnit preponderent leziuni primare iar în formele cronice de atopie, hiperpigmentarea și mai puțin lichenificarea (Fig. 46-49). Papulele au fost observate ocazional iar pustulele aproape deloc. Favrot (2009) a găsit 20% din cazuri cu leziuni în această zonă, iar Picco (2008) 21%.



**Fig. 46, 47 Afectarea zonei de flexie a cotului în atopie**

**Pic. 46, 47 Elbow flexural region involvement in canine atopic dermatitis**



**Fig. 48, 49 Afectarea zonei de flexie a cotului în atopie**

**Pic. 48, 49 Elbow flexural region involvement in canine atopic dermatitis**

Fața internă a coapselor a fost afectată în proporție de peste 70%, prezentând atât leziuni primare (Fig. 50) cât și secundare (Fig. 51, 52), acestea continuându-se uneori pe jarete până la nivelul lăbuțelor posterioare sau și pe partea posterioară a coapselor în 12.8% din cazuri. Și în acest caz Favrot (2010) raportează afectarea membrelor posterioare în proporție de 31% și la fel pentru cele anterioare, neincluzând lăbuțele.



**Fig. 50 Eritem pe fața internă a coapselor la un câine WHWT cu atopie**

**Pic. 50 Erythema on the inner thighs in an atopic WHWT**



**Fig. 51, 52 Leziuni pe fața internă a coapselor în atopie**

**Pic. 51, 52 Lesions on the inner thighs in canine atopic dermatitis**

Zona inghinală a fost afectată în proporție de 65%, leziunile prezente (Fig. 53-56) 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 (Hill, 2002).



**Fig. 53, 54 Afectarea zonei inghinale în dermatita atopică**

**Pic. 53, 54 Inguinal area involvement in canine atopic dermatitis**



**Fig. 55, 56 Afectarea zonei inghinale în dermatita atopică**

**Pic. 55, 56 Inguinal area involvement in canine atopic dermatitis**

Zona dorsală și cea dorso-lombară sunt afectate cu predilecție în dermatita alergică la saliva de purici. Totuși, noi am observat exprimarea clinică cu această localizare la câinii atopici (Fig. 57, 58) luați în studiu, în proporție de 45.7%. Cele mai întâlnite leziuni din aceste zone au fost alopecia (difuză de cele mai multe ori), crustele/scuamele și escoriațiile datorate gratajului sau chiar mușcării. În literatură se menționează această localizare în atopie în proporție de 39% (Scott, 2001). Favrot (2010) a găsit 18.5% din pacienți cu leziuni dorso-lombare. Zur, în 2012, menționa 60% din câini atopici studiați cu leziuni dorso-lombare în timp ce Picco, în 2008, doar 15%, din cei cu NFIAD (*non food-induced atopic dermatitis*) și 36% din cei cu FIAD (*food-induced atopic dermatitis*).

Datele sunt controversate întrucât dermatita cu localizare dorso-lombară este considerată manifestarea caracteristică a alergiei la saliva de purici (Carlotti, 2006; Scott, 2001) dar o mare parte dintre câinii atopici (Fig. 59-61) prezintă și alergie la purici (Solcan și col., 2003).



**Fig. 57, 58 Alopecie autoindusă prin grataj localizată dorso-lombar în dermatita atopică**

**Pic. 57, 58 Self inflicted alopecia on the dorso-lumbar area in canine atopic dermatitis**



**Fig. 59, 60, 61 Afectarea zonei dorsale și dorso-lombare în atopie ca urmare a coexistenței cu alergia la saliva de purici**

**Pic. 59, 60, 61 Dorsal and dorso-lumbar involvement following flea allergy concomitant with atopic dermatitis**

Lăbuțele anterioare au fost afectate în proporție de 37.8%, mai frecvent decât cele posterioare (35.7%) (Fig. 62-65). De asemenea, au fost observate leziuni interdigitale și chiar unguale, produse de suprainfecții bacteriene sau/și levurice. Această localizare este tipică pentru dermatita atopică și foarte des menționată și în alte studii din domeniu: afectarea lăbuțelor anterioare și a celor posterioare în proporție de 79%, respectiv 75% (Favrot, 2010); sau 75%, respectiv 69% (Picco, 2008). De asemenea, Pocta (2007) menționează afectarea feței și a extremităților membrelor la 94.7% din cazuri, cu prezența leziunilor interdigitale la 88.4%. În alte studii, din 2002 și 2012, Zur și col. găsesc afectarea lăbuțelor la 76% și la 68% din pacienți.



**Fig. 62-65 Pododermatită, eritem și alopecie la nivelul lăbuțelor în dermatita atopică**

**Pic. 62-65 Pododermatitis, erythema and alopecia on the paws in canine atopic dermatitis**

Zona cervicală ventrală și cea pectorală (Fig. 66-71) au fost afectate în proporție de 34.2%, respectiv 27.8%. Din zonele de debut leziunile au tendința să se extindă în restul corpului, atopia căpătând de multe ori un aspect generalizat ventral. Pocta (2007) menționează eritemul, hiperpigmentarea și lichenificarea în zona cervicală ventrală, axilară și abdominală la 46% din cazuri. De asemenea, Hillier (2002) specifică printre zonele cel mai des afectate de dermatita atopică, cele ventrale: cervicală, axilară, abdominală, coapse, alături de față, conchii, lăbuțele anterioare și posterioare, zonele carpiene și tarsiene.

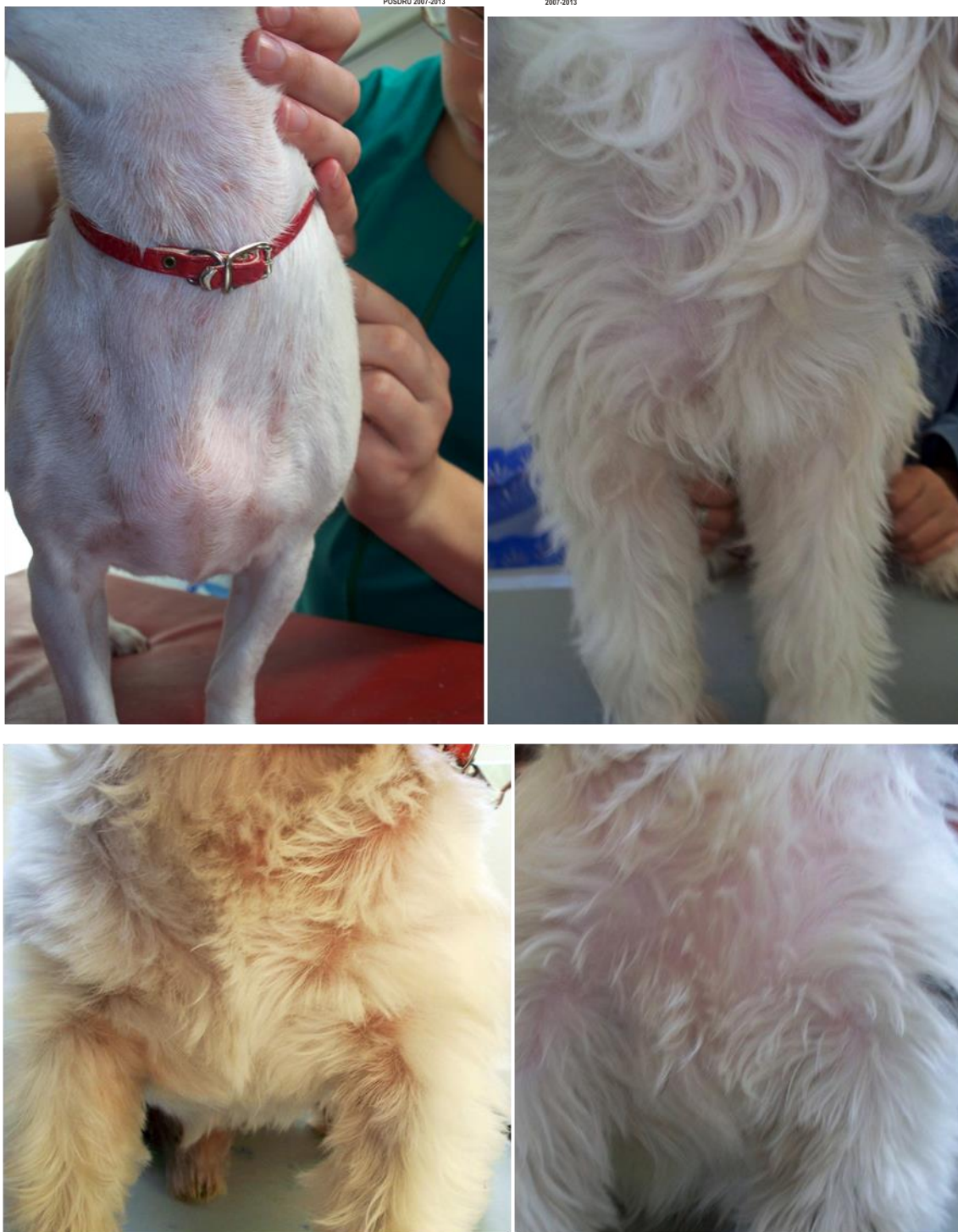


**Fig. 66-69 Eritem, alopecie difuză și papule în zona cervicală ventrală și pectorală**  
**Pic. 66-69 Erythema, diffuse alopecia and papules on the ventral neck and chest area**



**Fig. 70, 71 Eritem și alopecie în zona cervicală ventrală și pectorală la doi câini cu dermatită atopică**

**Pic. 70, 71 Erythema, diffuse alopecia and papules on the ventral neck and chest area**

La 26.4% din cazuri s-a observat prezența unor leziuni (atât primare cât și secundare) pe fețele mediale (mai des) sau/și dorsale ale conchiilor auriculare (Fig. 72-77), neimplicând și prezența otitei externe. Această localizare mai este menționată și în alte studii, în proporții mai ridicate, 58% (Favrot, 2009) și 70.2% (Pocta, 2007).



**Fig. 72, 73 Eritem și alopecie la nivelul conchiilor auriculare**

**Pic. 72, 73 Erythema and alopecia on the pinna**



**Fig. 74, 75 Eritem și papule la nivelul conchiilor auriculare**

**Pic. 74, 75 Erythema and papules on the pinna**



**Fig. 76, 77 Eritem, cruste și lichenificare la nivelul conchiilor auriculare**

**Pic. 76, 77 Erythema, crusts and lichenification on the pinna**

Zona laterală a coapselor a fost afectată la 25% din pacienți, prezentând alopecie difuză (Fig. 78-80) sau circumscripă (Fig. 81), prima rezultând în urma iritației continue iar cea de-a doua în urma mușcării și linsului insistent, fiind deseori însoțită de eroziuni. Alte leziuni întâlnite au fost hiperpigmentarea și crustizarea.



**Fig. 78 Afectarea zonei laterale a coapselor în atopie**  
**Pic. 78 Lateral involvment in canine atopic dermatitis**



**Fig. 79, 80 Afectarea zonei laterale a coapselor la doi pacienți atopici**  
**Pic. 79, 80 Lateral involvment in canine atopic dermatitis**



**Fig. 81 Eroziuni produse prin mușcare pe laturile coapselor la un Ciobănesc de Maremma cu dermatită atopică**

**Pic. 81 Erosions following chewing on the lateral thighs of an atopic Maremma Shepherd**

Fața (Fig. 82, 83), în special zona periorbitală (Fig. 84-90), reprezintă una din localizarile ce se regăsesc în toate listele de criterii de diagnostic pentru dermatita atopică. 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. Favrot (2009) menționează o valoare asemănătoare pentru localizarea facială, de 27%, cu afectarea pleoapelor în proporție de 33%. În 2012, Zur raportează pruritul facial prezent la 41% din pacienți. De asemenea, Picco (2008) menționează afectarea pleoapelor la 27% din pacienți.



**Fig. 82, 83 Leziuni la nivelul feței la câini cu dermatită atopică**  
**Pic. 82, 83 Lesions located on the face in canine atopic dermatitis**

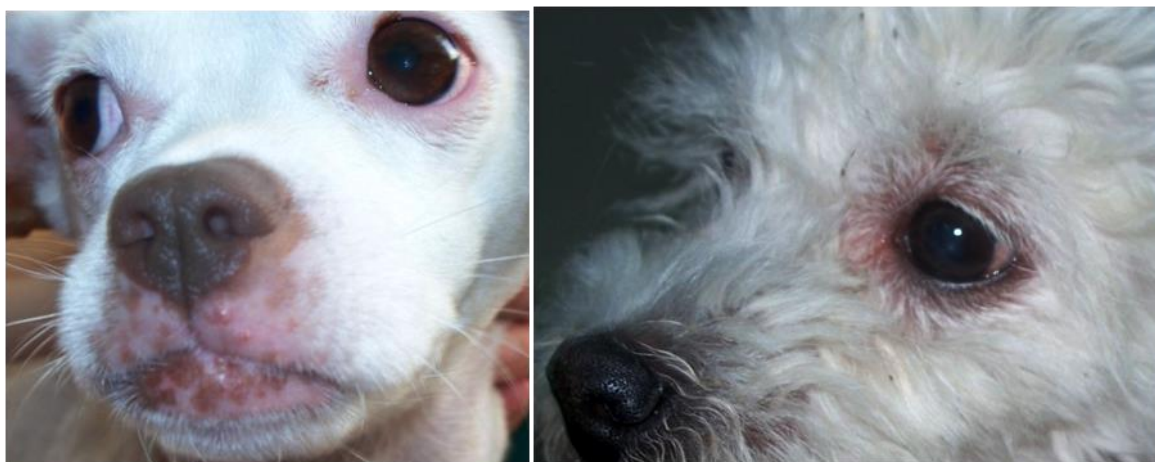
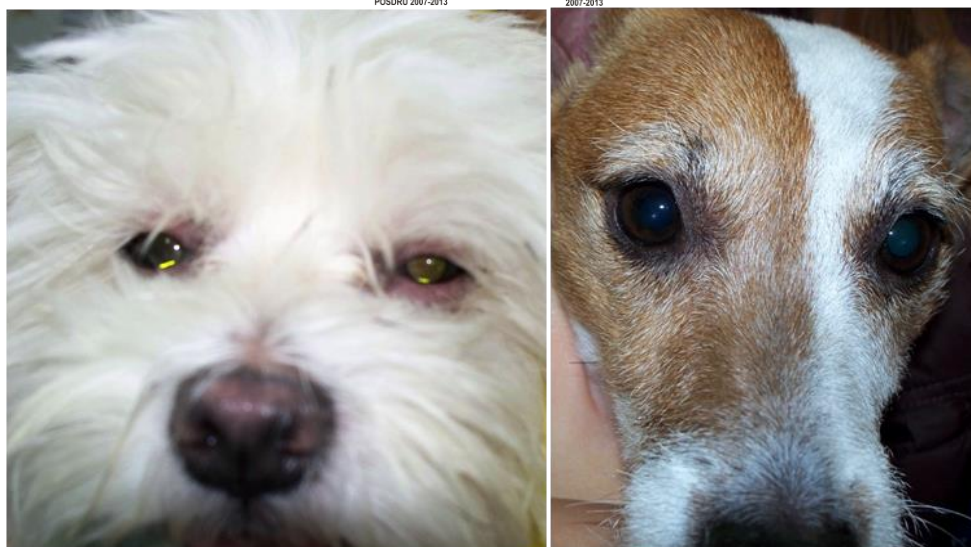


**Fig. 84-90 Eritem și alopecie periorbitală la câini cu atopie**

**Pic. 84-90 Erythema and periorbital alopecia in canine atopic dermatitis**

Subcodal și perianal au fost întâlnite leziuni la 23.5%, respectiv 25% din pacienți. Alte studii menționează valori mai mari, 43.4% (Favrot, 2010) sau între 28% și 56% din pacienți în funcție de rasă (Picco, 2008). Localizarea perianală (Fig. 91-94) este considerată sugestivă pentru dermatita alergică alimentară dar deși acesta are o prevalență relativ redusă (5-10%),

participarea ei la declanșarea pruritului prin efectul de sumă crește proporția cazurilor de atopie cu manifestări sugestive pentru alergia alimentară la 30% (Solcan și col., 2011).

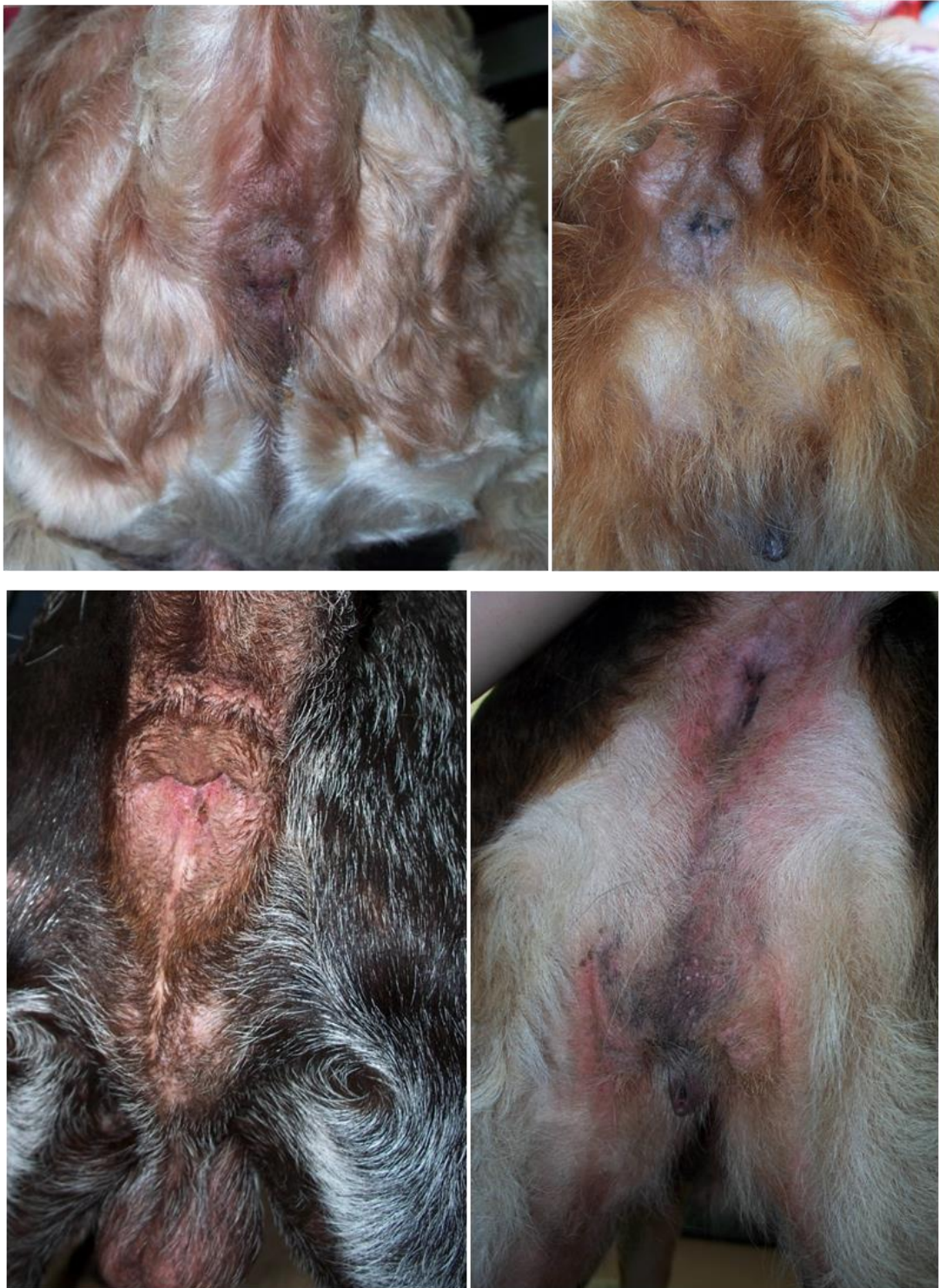


**Fig. 91-94 Leziuni perianale la pacienți cu dermatită atopică**  
**Pic. 91-94 Lesions located on the perinea in canine atopic dermatitis**

Leziunile prezente pe zona laterală a toracelui (Fig. 99-101) au fost observate la 14.2% din câini, la fel și cele de pe antebrate. Chiar dacă nu este o zonă tipică pentru dermatita atopică, toracele lateral poate fi afectat mai ales de gratajul efectuat cu membrele posterioare, rezultând alopecie și eroziuni. Favrot (2010) menționează în studiul său o valoare de 22% pentru această localizare. Tot aici mai pot fi prezente papule, pustule și cruste. Antebratele pot prezenta prurit la fel ca extremitățile distale ale membrelor anterioare iar leziunile pot fi produse prin mușcare sau lins insistent (Fig. 95-98).



**Fig. 95-98 Leziuni prezente la nivelul antebrățelor în atopie**

**Pic. 95-98 Lesions located on the forearms in canine atopic dermatitis**

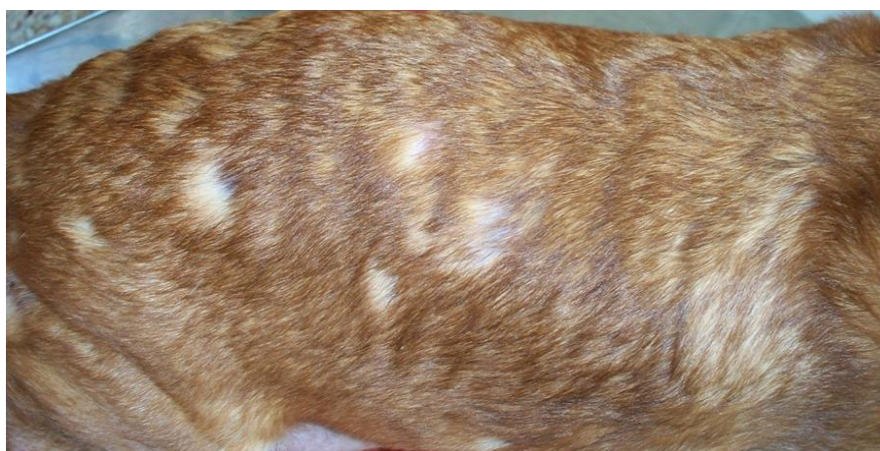


**Fig. 99, 100 Eritem și alopecie pe laturile toracelui la pacienți cu dermatită atopică**

**Pic. 99, 100 Erythema and alopecia on the sides of dogs with atopic dermatitis**



**Fig. 101 Escoriații pe laturile toracelui la un Bichon cu atopie**

**Pic. 101 Escoriations on the side of an atopic Bichon**

Cervical dorsal (Fig. 102) și dorsal au fost observate leziuni la 10%, respectiv 13.5% din pacienți, reprezentate de papule, pustule, cruste, alopecie și eroziuni produse prin grataj. Pocta (2007) menționează de asemenea, prezența leziunilor papulo-crustoase în aceste zone la 36.5% din cazuri.



**Fig. 102 Piodermită traumatică în zona cervicală dorsală la un Bichon cu dermatită atopică**

**Pic. 102 Hot-spot pyoderma on the back of the neck of an atopic Bichon**

Organul supracaudal (Fig. 103, 104) a fost afectat la 2.8% din pacienți, mai ales din rasa WHWT. Nu am găsit mențiuni în literatură sau alte studii, referitoare la această localizare. Totuși, având în vedere faptul că seboreea a fost prezentă la 30% din câini, iar organul supracaudal constituie o aglomerare de glande sebacee (Solcan și col., 2003), putem concluziona că inflamația acestuia este o consecință a disfuncțiilor pielii și glandelor anexe din atopie.



**Fig. 103, 104 Afectarea organului supracaudal în dermatita atopică**

**Pic. 103, 104 Affected dorsal tail glands in canine atopic dermatitis**

Coadă a fost afectată la 2.8% din pacienți (Fig. 105-107), fie în contextul leziunilor incipiente în zona organului supracaudal, fie ca urmare a afectării zonei subcodale. La câinii afectați s-a investigat și posibilitatea hipotiroidismului, cu rezultate negative.



**Fig. 105, 106, 107 Alopecie, eritem, crustizare și hiperpigmentare la nivelul cozii la câini cu dermatită atopică**

**Pic. 105, 106, 107 Alopecia, erythema, crusting and hyperpigmentation on the tail in canine atopic dermatitis**

### **XII.3. Particularități lezionale pe rase**

Toți câinii luați în studiu prezentau semnele clinice tipice unei dermatite alergice. În urma efectuării unor investigații suplimentare s-a stabilit diagnosticul de dermatită atopică. Tipul și localizarea leziunilor au fost caracteristice acestei boli, dar s-au înregistrat o serie de particularități în ceea ce privește severitatea, modul de evoluție și distribuția acestora pe suprafața corpului, precum și complicațiile apărute la câinii prezentați într-un stadiu mai avansat al bolii, în funcție de rasă.

La câinii din rasa Ciobănesc german și la metișii acestora s-a observat o incidență crescută a erupției papulare în zona dorso-lombară (Fig. 111-113), urmată de alopecie și crustizare. S-a observat, de asemenea, o constanță în localizarea leziunilor (primare și secundare) în zona cervicală ventrală (Fig. 108-110).



**Fig. 108, 109, 110 Alopecie, eritem și hiperpigmentare la nivel gâtului la câini din rasa Ciobănesc german**

**Pic. 108, 109, 110 Alopecia, erythema and hyperpigmentation on the ventral neck in German Shepherd atopic dogs**

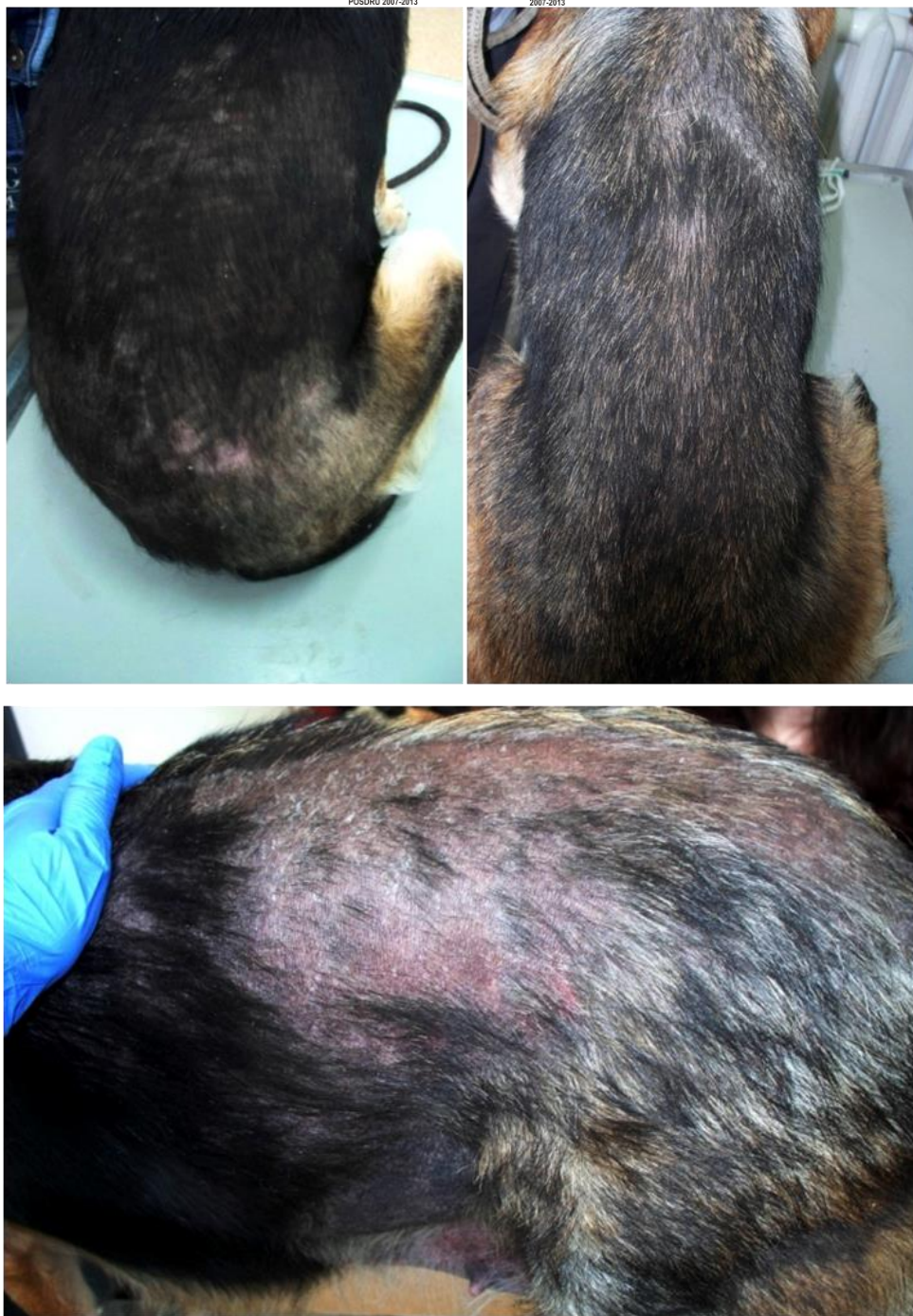


**Fig. 111, 112, 113 Alopecie difuză, erupție papulară și eritem localizate în zona dorso-lombară la câini din rasa Ciobănesc german**

**Pic. 111, 112, 113 Diffuse alopecia, papular eruption and erythema on the dorso-lumbar area of German Shepherd atopic dogs**

Tot la această rasă (Fig. 114, 115), dar și la Labrador Retriever (Fig. 116) s-a observat afectarea zonelor distale ale membrilor, în sensul apariției unei alopecii difuze însoțite de prurit accentuat și provocare de eroziuni de către animal prin mușcarea zonei. Lăbuțele au fost afectate

și la câinii din rasa WHWT dar cu severitate mult mai mare, leziunile secundare precum hiperpigmentarea și lichenificarea fiind frecvente (Fig. 117-119).



**Fig. 114, 115, 116 Afectarea regiunilor distale ale membrelor la câinii cu dermatită atopică din rasele Ciobănesc german și Labrador Retriever**

**Pic. 114, 115, 116 Lesions located on the paws of German Shepherd and Labrador atopic dogs**



**Fig. 117, 118, 119 Leziuni secundare la nivelul lăbuțelor la câinii din rasa WHWT**

**Pic. 117, 118, 119 Lesions located on the paws of WHWT atopic dogs**

Alopecia periorbitală (Fig. 120, 121) și eritemul însoțit de erupție papulară pe fața internă a conchiei auriculare (Fig. 122, 123) au fost întâlnite în special la Labradori, iar otita externă la toate rasele, cu severitate mai mare la WHWT (Fig. 124, 125), unde canalul auditiv extern era complet blocat cu secreții și țesut inflammat, la toți câinii examinați.



**Fig. 120, 121 Leziuni periorbitale la câini din rasa Labrador**

**Pic. 120, 121 Periorbital lesions in Labrador atopic dogs**



**Fig. 122, 123 Eritem și erupție papulară pe fața internă a conchiei auriculare la câini din rasa Labrador**

**Pic. 122, 123 Erythema and papular eruption on the pinna in Labrador atopic dogs**



**Fig. 124, 125 Otită externă, hiperpigmentare și lichenificare a feței interne a conchiilor la câini din rasa West Highland White Terrier**

**Pic. 124, 125 External otitis, hyperpigmentation and lichenification of the pinna in WHWT atopic dogs**

La rasa West Highland White Terrier cel mai important aspect observat a fost afectarea tuturor zonelor ventrale ale corpului și o evoluție rapidă de la eritem și alopecie (Fig. 126-128) la hiperpigmentare (Fig. 129, 130), lichenificare (Fig. 131, 132) și suprainfecție bacteriană (*Pseudomonas spp.*) și levurică (*Malassezia spp.*).



**Fig. 126, 127 Aspecte lezionale cu diferite grade de severitate în dermatita atopică la câini din rasa West Highland White Terrier**

**Pic. 126, 127 Lesional aspects in WHWT atopic dogs**



**Fig. 128-130 Aspecte lezionale cu diferite grade de severitate în dermatita atopică la câini  
din rasa West Highland White Terrier**

**Pic. 128-130 Lesional aspects in WHWT atopic dogs**



**Fig. 131, 132 Dermatită atopică severă, cronicizată, caracterizată de lichenificare și hiperpigmentare generalizată și suprainfecții bacteriene și levurice recurente la un pacient din rasa WHWT**

**Pic. 131, 132 Severe, chronic atopic dermatitis with lichenification, hyperpigmentation, recurrent pyoderma and yeast infection in a WHWT**



**Fig. 133 Afectarea organului supracaudal la un câine din rasa WHWT**

**Pic. 133 Dorsal tail glands involvement in an atopic WHWT**

Severitatea deosebită a otitei la WHWT se datorează predispoziției genetice a rasei pentru displazii epidermice congenitale ce favorizează suprainfecții cu *Malassezia spp.* (Scott, 2001; Solcan și col., 2003).

S-a constatat un caz de atopie la un cățel WHWT, cu evoluție cronică și un tablou clinic foarte sever caracterizat prin lichenificare generalizată, fisuri ale pielii, seboree accentuată, suprainfecție cu *Malassezia spp.*, hipersensibilitate la majoritatea produselor medicamentoase cu aplicație topică. Leziunile observate erau constante, pe tot timpul anului, fără prurit și cu ameliorarea hiperpigmentației datorită medicației, dar cu menținerea lichenificării și alopeciei.

S-a observat, de asemenea, predilecția rasei WHWT față de afectarea organului supracaudal (Fig. 133) ca urmare a secreției sebacee anormale și a suprainfecțiilor. Dermatita atopică este o boală cu un puternic substrat genetic, fapt care se evidențiază atât prin predispoziția de rasă cât și prin cea individuală (Wood, 2010). Rasele studiate de noi sunt printre cele în rândul cărora se înregistrează o incidență crescută a acestei afecțiuni (Zur și col., 2002). Într-un studiu făcut pe 843 de câini cu atopie (atât cea indusă de alergeni alimentari cât și cea apărută strict datorită aeroalergenilor), Wilhem (2010) a identificat tipare fenotipice referitoare (Fig. 134) la leziunile acetui tip de dermatită la 9 rase: Boxer, Ciobănesc german, Golden Retriever, Shar Pei, Dalmațian, Labrador Retriever, Bulldog francez, West Highland White Terrier, Jack Russell Terrier. Noi ne-am axat doar pe trei dintre aceste rase și anume Ciobănesc german, Labrador Retriever și WHWT, la care am observat într-adevăr o constanță în apariția leziunilor specifice dermatitei atopice în anumite zone corporale precum și un mod particular de evoluție a acestora.

Datele obținute nu corespund în totalitate cu cele ilustrate de Wilhem (2010), foarte posibil și din cauza numărului mult mai mic de indivizi. Un exemplu ar fi faptul că la Ciobănescul german noi am întâlnit la majoritatea indivizilor implicarea regiunii cervicale ventrale, cu lichenificarea și hiperpigmentarea acesteia, și a zonei dorso-lombare, asociată de obicei cu alergia la saliva de purici.

Leziunile observate sunt cele tipice pentru atopie, menționate în studiile efectuate de alți autori (Scott, 2001; Picco, 2008; Jaeger, 2010). Modul lor de evoluție și complicațiile asociate au surprins totuși mai ales în cazul rasei WHWT. Gradul de extindere pe toate regiunile corporale ventrale (cervical, axilar, pectoral, abdominal, inghinal), precum și pe fețele mediale ale membrelor anterioare și posterioare crește severitatea exprimării clinice, la fel ca și evoluția rapidă de la prurit la hiperpigmentare, paracheratoză și infecții asociate în decurs de aproximativ 14 zile. Deși suprainfecția levurică cu specii din genul *Malassezia* este cel mai des asociată cu

atopia la această rasă, noi am întâlnit-o doar la doi pacienți, de la alți trei izolându-se *Pseudomonas spp.* Tot la această rasă s-a observat predispoziția la inflamarea și suprainfectarea organului supracaudal.

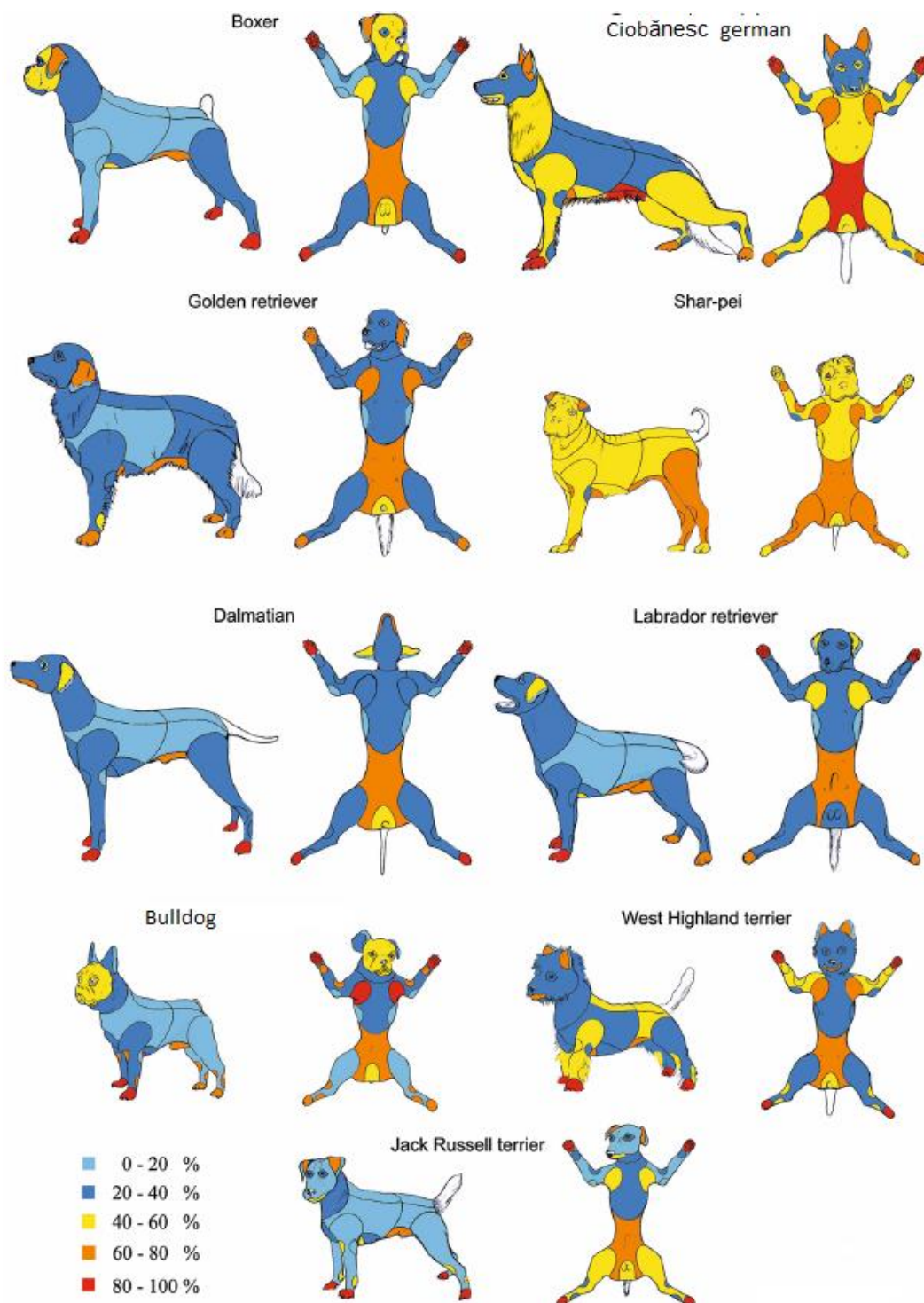


**Fig. 134** Tipare fenotipice observate (Wilhem, 2010)

**Pic. 134** Breed dependent phenotypic patterns in canine atopic dermatitis (Wilhem, 2010)

Otită externă a reprezentat o formă de evoluție a dermatitei atopice la toate rasele luate în studiu, asociată sau nu cu leziunile dermatologice. Cea mai severă formă a fost observată la WHWT, cu obstruarea canalului auditiv extern și apariția de formațiuni verucoase. Cea mai superficială a fost reprezentată de eritem și erupție papulară pe fața internă a conchiei auriculare și la intrarea în conductul auditiv extern la Labradori. Picco (2008) menționează că cei mai predispuși la otită externă sunt Ciobănescul german și WHWT.

Roque (2012) specifică faptul că fenotipurile atopice specifice anumitor rase, unele din ele deja recunoscute, pot fi puse pe seama predispozițiilor genetice specifice rasei, cu implicare în declanșarea bolii. El menționează că există mai multe mutații genetice diferite ce pot favoriza apariția atopiei, unele fiind mai des întâlnite la anumite rase, în timp ce altele prezintă variații strict individuale. La rasa WHWT de exemplu, autorul menționează că 25% din cazuri sunt sporadice, fără antecedente familiale depistabile.

Și alți autori au obținut concluzii referitoare la predispoziția anumitor rase la anumite tablouri clinice: rasa Boxer manifestă cu predilecție conjunctivită și eritemul facial urmate de lichenificare (Tarpataki, 2006); rasele Goden Retriever, Cocker și Shar Pei sunt mai predispuse la otită, iar Bullterrierul la afecțiuni podale (Zur, 2002); Ciobănescul german și WHWT sunt mai predispuși la seboree iar acesta din urmă, împreună cu Labradorul, pot avea mai des leziuni dorso-lombare (Picco, 2008).

#### **XII.4. Aspecte de diagnostic diferențial**

La pacienții incluși în acest studiu s-a observat că din punct de vedere clinic multe afecțiuni sunt caracterizate de manifestări nespecifice. Astfel un câine cu hipotiroidism (Fig. 135) poate să prezinte un tablou clinic aproximativ identic cu cel al unui câine care are râie sarcaptică (Fig. 136-139) sau demodicoză (Fig. 140), caracterizat prin alopecie generalizată, cruste, hiperpigmentare. În cazul pacientului cu râie, pruritul a fost mai accentuat față de cel cu demodicoză și a lipsit în hipotiroidism.

Trebuie ținut cont și de faptul că aceeași boală se poate manifesta diferit la pacienți diferiți, cu grade de evoluție și localizări diferite ale leziunilor primare sau secundare. În atopie se cunosc și o serie de particularități de rasă în ceea ce privește probabilitatea de localizare a leziunilor (Jaeger, 2010).



**Fig. 135 Câine cu hipotiroidism**

**Pic. 135 A dog suffering from hypothyroidism**

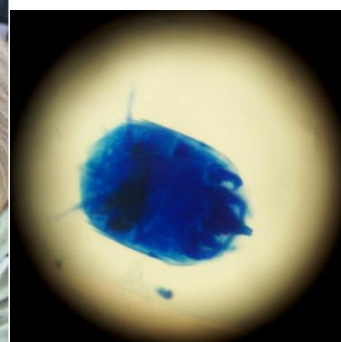


**Fig. 136, 137 Câine cu râie generalizată și aspect microscopic din raclatul cutanat efectuat la același pacient**

**Pic. 136, 137 A dog suffering from sarcoptic mange and microscopic aspect from the same patient**

Diagnosticul diferențial a pus probleme în cazul a doi câini din rasa Shi-tzu cu râie sarcoptică generalizată (Fig. 43-45) și prurit puternic, de la care nu s-a reușit evidențierea în primă fază a parazitului incriminat. Aspectele clinice (alopecie, cruste, sebooree, semne de grataj, escoriații) nu erau tipice pentru nici o dermatită. Abia după constatarea că pruritul nu era cortico-

sensibil și după efectuarea unui raclat eficient s-a reușit stabilirea clară a unui diagnostic și instituirea unui tratament eficient.



**Fig. 138, 139 Aspecte clinice de râie generalizată la un câine Shitzu, foarte asemănătoare cu cele din dermatita atopică**

**Pic. 138, 139 Clinical aspects in generalized sarcoptic mange in a Shit-zu, very similar to those seen in canine atopic dermatitis**



**Fig. 140 Chow-Chow cu demodicoză generalizată**

**Pic. 140 A Chow-Chow with demodicosis**

Reacțiile anormale ale sistemului imun, cum ar fi hipersensibilizarea de tip I, manifestată în acest caz prin erupție buloasă (Fig. 141-144), apărută consecutiv administrării de vitamine din complexul B sub formă injectabilă, sau anazarcoida juvenilă (Fig. 145-148), pot fi identificate mai ușor deoarece au tendința de a se manifesta prin semne oarecum constante (edem angioneurotic, urticarie, erupție buloasă, edem al capului și extremităților, inflamarea ganglionilor), dar și prin temporizarea apariției lor sau a răspunsului terapeutic.



**Fig. 141-144 Reacție alergică de tip I la o femelă Amstaff, manifestată prin erupție buloasă consecutiv administrării unor vitamine din complexul B**

**Pic. 141-144 Type I hypersensitivity reaction in an Amstaff following shots with vitamin B**

De asemenea, vârsta este un aspect important ce trebuie considerat (anazarcoida juvenilă apare numai la tineret) atunci când se ordonează bolile în vederea excluderii lor rând pe rând. Acest tip de reacții imunologice, mai ales când apar la un câine tânăr, pot indica un individ predispus la atopie, chiar dacă acesta nu manifestă încă boala (Sousa și col., 2001).

Există o serie de aspecte comune între dermatita atopică și reacțiile de hipersensibilizare de tip I, dar acestea sunt doar la nivel microscopic și serologic. Chiar din definiția atopiei aflăm că aceasta este tot o reacție imună de tip imediat dar, spre deosebire de șocul anafilactic, semnele clinice nu se declanșează imediat după contactul cu alergenul incriminat ci după depășirea unui sumum de factori. Din punct de vedere imunologic există o serie de diferențe și acestea sunt cel mai bine puse în evidență de faptul că la reacțiile la testele intradermice cu extracte de alergeni

(asemănătoare clinic cu o erupție papulară) aspectele histopatologice se apropie de cele din atopie nu imediat, ci după câteva ore de la testare (Hill și col., 2001).



**Fig. 145-148 Aspecte clinice de anazaroidă juvenilă la un cățel de Cane corso (5 luni)**

**Pic. 145-148 Clinical aspects in juvenile cellulitis in a Cane corso puppy (5 months)**

Dintre afecțiunile micotice întâlnite la câine, noi am identificat infecția cu *Microsporum canis* (raclat cutanat și cultură fungică – Fig.149 dar și aspect clinic specific – Fig. 150) și cu *Malassezia spp.* (raclat cutanat – Fig. 152), cea din urmă fiind o complicație frecventă la câinii cu atopie (Fig. 151).

În condiții naturale, dermatofiții au capacitatea de a descompune keratina. Această abilitate metabolică le permite supraviețuirea în mediul ambiant și uneori, producerea unor afecțiuni superficiale cu localizare tegumentară sau piloasă la om și animale (Coman, 2009).

Genul *Microsporum* cuprinde specii de micromiceți antropofili, zoofili sau geofili, dintre care unele sunt cosmopolite, iar altele au areale de răspândire restrânse. Speciile patogene se localizează exclusiv pe tegument și/sau fanere (în special păr, rar unghii), producând procese patologice denumite dermatofitoze.

Afinitatea acestor fungi pentru țesutul cutanat și fanere le-a atras și denumirea de dermatofiți. Dermatofitozele se încadrează în grupa dermatomicozelor, însă noțiunile nu sunt echivalente deoarece leziuni cutanate se pot produce și în urma acțiunii altor micromiceți decât cei din genurile *Epidermophyton*, *Microsporum* și *Trichophyton* (Coman, 2000; Mareș, 2007).

Speciile genului *Microsporum* prezintă de obicei atât macroconidii (macroaleurii) cât și microconidii. Macroconidiile au forme variate, de la ovoidală la fusiformă sau cilindro-fusiformă și prezintă pe suprafață o serie de rugozități mai fine sau mai grosiere numite echinulații. Numărul lojetelor este de asemenea variabil, fiind cuprins între 2 și 12 (uneori chiar mai mare), în funcție de specie și vechimea culturii. Microconidiile au formă clavată (similară unei “bâte de baseball”) sau piriformă. De regulă, macroconidiile sunt mai numeroase decât microconidiile (Coman, 2000).



**Fig. 149 *Microsporum* spp., col. lactofenol-albastru de anilină, MOx200**

**Pic. 149 *Microsporum* spp., OMx200**



**Fig. 150 Infecție cu *Microsporum spp.* la un Labrador**

**Pic. 150 *Microsporum spp.* infection in a Labrador**

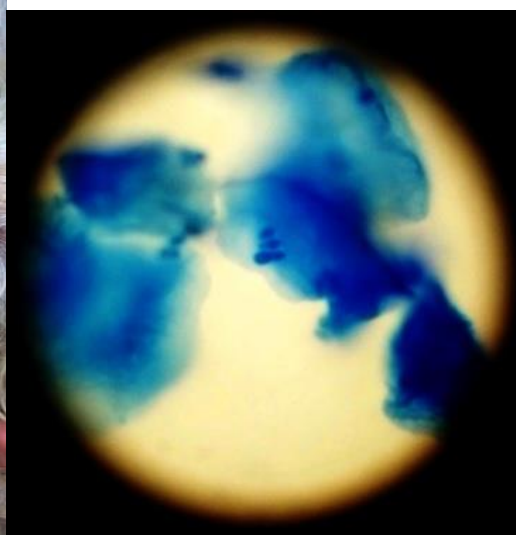
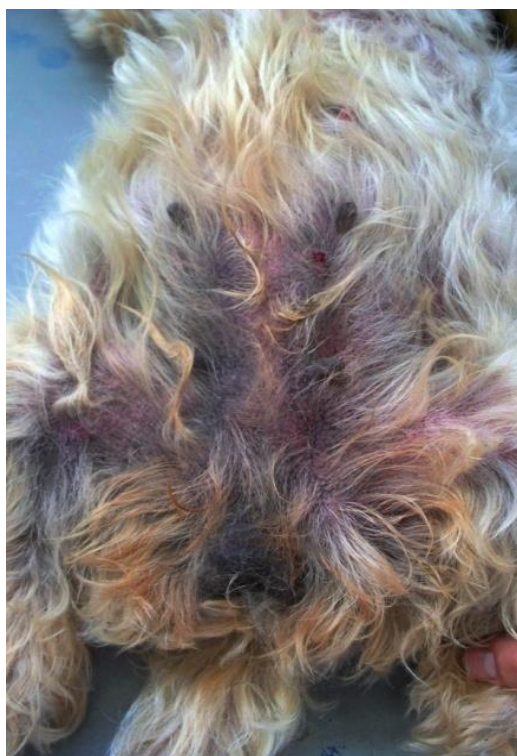


**Fig. 151, 152 Aspect clinic de dermatită atopică suprainfectată cu *Malassezia spp.* la un câine din rasa West Highland White Terrier și aspect microscopic din raclatul efectuat, col. lactofenol – albastru de anilină, MOx400**

**Pic. 151, 152 Clinical aspect in atopic dermatitis complicated with *Malassezia spp.* infection in a West Highland White Terrier and microscopic aspect from the same patient**

Piodermita (superficială, impetigo, intertrigo, foliculita, “hot-spot” – Fig. 153, 154) sau hipersensibilizarea bacteriană (Fig. 155-157) au fost diagnosticate pe baza examenelor bacterioscopice și bacteriologice, dar și după observarea particularităților clinice. Acestea pot evolua ca și complicații în aproape orice dermatită parazitară, alergică sau chiar endocrină.



**Fig. 153, 154 Piodermită traumatică “hot-spot” în atopie și alergia la saliva de purici**

**Pic. 153, 154 Hot-spot pyoderma in atopic and flea allergy dermatitis**



**Fig. 155-157 Colerete epidermice specifice hipersensibilizării bacteriene ce apare ca o complicație în dermatita atopică**

**Pic. 155-157 Epidermal colic in bacterial hypersensitivity**

Dintre dermatitele alergice, cel mai greu de diferențiat sunt alergia alimentară și atopia. Este important de reținut faptul că ambele pot să aibă același aspect clinic și să implice lezional și zona dorso-lombară, menționată de literatură ca fiind zona tipic afectată în alergia la saliva de purici (Fig. 158-160).



**Fig. 158, 159, 160 Afectarea zonei dorso-lombare în dermatita alergică la purici, alergia alimentară și în atopie**

**Pic. 158, 159, 160 Dorso-lumbar involvement in atopic, flea and food allergy dermatitis**

Alopecia și eritemul difuz (Fig. 161, 162) pot fi întâlnite în dermatita alergică alimentară și în cea atopică, mai rar în alergია la saliva de purici și de obicei dacă aceasta este suprapusă peste atopie. Leziunile primare și localizarea lor sunt și ele aproximativ aceleași în aceste două afecțiuni (Fig. 163-166). Ele diferă în ceea ce privește viteza lor de evoluție. În alergია alimentară, semnele clinice apar brusc după introducerea alimentului incriminat și se ameliorează rapid după eliminarea acestuia din dietă. În atopie leziunile apar diferit în funcție de gradul de evoluție al bolii, la început după cumulara mai multor alergeni și depășirea valorii prag, iar mai târziu rapid după expunerea la alergenii incriminați sau a unora noi (DeBoer și col., 2001; Marsella și col., 2001).

Otita externă, de multe ori bilaterală și recidivantă, poate constitui prima formă de manifestare, atât a alergiei alimentare cât și a atopiei, dar mai ales pentru acesta din urmă poate fi unica formă de manifestare timp de mai mulți ani la rând, sezonieră sau nu, cu suprainfecție cu *Malassezia spp.* sau nu, până la debutul semnelor clinice cutanate (Scott, 2001). Otita externă poate fi pusă pe seama unei alergii doar după excluderea unui corp străin, a unei cauze parazitare sau infecțioase, aceasta realizându-se prin inspecția atentă cu otoscopul și examinarea microscopică a probelor de cerumen, ce poate fi uneori modificat (culoare, aspect).



**Fig. 161, 162 Alopecie și eritem difuz la un pacient cu alergie alimentară și unul cu atopie**

**Pic. 161, 162 Diffuse alopecia and erythema in patients with atopic and food allergy dermatitis**



**Fig. 163, 164 Afectarea zonei de flexie a cotului în dermatita atopică și cea alimentară**

**Pic. 163, 164 Elbow flexural area involvement in atopic and food allergy dermatitis**



**Fig. 165, 166 Afectarea membrelor și labuțelor în atopie și dermatita alergică alimentară**

**Pic. 165, 166 Lesions located on the paws in atopic and food allergy dermatitis**

Cele mai severe forme ale bolii au fost observate în atopie (Fig. 167). Acest lucru poate fi pus pe seama faptului că la această evoluție contribuie mai mulți factori în timp ce în alergia alimentară și în cea la purici, singurul factor declanșator, odată identificat, poate fi evitat. (Hnilica, 2011; Scott, 2001). Dacă dieta este formulată corespunzător, dermatita alergică alimentară se ameliorează rapid și nu se mai ajunge în situația în care pacientul prezintă acele forme grave de dermatită cronică, lichenificată și suprainfectată, așa cum se întâmplă în atopie.



**Fig. 167 Formă severă de dermatită atopică cronică cu lichenificare generalizată**

**Pic. 167 Chronic atopic dermatitis with generalized lichenification**

În dermatita alergică alimentară putem observa unele localizări lezionale particulare, cum ar fi cheilita (Fig. 168, 169) sau afectarea zonei perianale și subcodale (Fig. 170, 171), dar și semne digestive (vomă, fecale moi, flatulență, fecale cu alimente nedigerate). Cheilita mai poate fi întâlnită și în atopie sau dermatita de contact, dar într-o proporție mai mică.



**Fig. 168, 169 Cheilită la câini cu alergie alimentară**

**Pic. 168, 169 Cheilitis in dogs with food allergy dermatitis**



**Fig. 170, 171 Afectarea regiunii perianale și subcodale în dermatita alergică alimentară și în atopie**

**Pic. 170, 171 Lesions located on the perineal in atopic and food allergy dermatitis**

Noi am întâlnit și câteva cazuri de câini cu diverse afecțiuni (lupus eritematos, limfosarcom, răie generalizată, tumori ale organelor interne) care prezentau semne clinice

cutanate foarte asemănătoare cu cele întâlnite în dermatitele alergice. S-a întâlnit afectarea regiunilor distale (lăbuțe, conchii auriculare, coadă) la un Ciobănesc german cu lupus eritematos și leziuni de automutilare (Fig. 172-174).



**Fig. 172, 173, 174 Aspecte clinice de lupus eritematos foarte asemănătoare cu cele întâlnite în atopie**

**Pic. 172, 173, 174 Clinical aspects in lupus, very similar to those seen in canine atopic dermatitis**

De asemenea, la un câine din rasa Doberman, cu limfosarcom, s-a observat eritem puternic în zona axilară (Fig. 175) și o ușoară erupție papulară cu supracolonizare bacteriană, aspecte întâlnite deseori în atopie.



**Fig. 175 Eritem în zona de flexie a cotului, frecvent întâlnit în atopie, la un pacient cu limfosarcom**

**Pic. 175 Erythema on the elbow flexural region, very common in atopic dermatitis, in a patient with lymphosarcoma**

În general, atunci când se abordează diagnosticul diferențial la un pacient cu suspiciune de atopie, după eliminarea cauzelor parazitare și infecțioase, dacă pruritul sau alopecia persistă se continuă demersul pentru identificarea cauzei primare. Dacă predomină pruritul se consideră dermatitele alergice. Dacă predomină alopecia iar iritația este redusă sau absentă, se consideră o serie de tulburări endocrine (sindromul Cushing iatrogen sau spontan, hipotiroidismul).

În general, dacă senzația de prurit nu a existat de la început sau dacă a dispărut după tratamentul infecției sau a parazitozei, s-a luat în considerare posibilitatea ca animalul să fi fost tratat cu corticosteroizi înaintea prezentării la consultație. În acest caz s-a așteptat 3-6 săptămâni pentru corticosteroizii cu administrare orală și 6-12 săptămâni pentru cei injectabili, până la epuizarea efectul lor. Dacă pruritul a reapărut, diagnosticul diferențial a fost orientat din nou înspre dermatitele alergice, dacă a predominat alopecia, înspre disfuncțiile endocrine.

Dermatitele alergice mai des întâlnite, care pot fi confundate ușor sau care pot chiar să evolueze în paralel sunt dermatita atopică, dermatita alergică alimentară și cea la saliva de purice. De asemenea, nu trebuie uitate dermatita de contact iritativă și dermatita de contact alergică, dermatita alergică apărută pe fondul endoparazitismului și dermatita alergică medicamentoasă (Hill și col., 2001; Guaguere, 2007 ).

Atunci când se abordează diagnosticul diferențial, foarte importantă este și vârsta câinelui, întrucât există boli care sunt caracteristice câinelui tânăr (demodicoza, dermatofitozele, foliculita, impetigo, intertrigo) sau, din contră, câinelui adult (râia, dermatofitozele, intertrigo, malassezioza, piodermitele, dermatita alergică la purici, piodermita “hot-spot”, hipersensibilizarea bacteriană) (Hillier și col., 2001; Olivry, 2008).

Dacă s-a suspionat o dermatită alergică alimentară (suprapusă peste un fond atopic sau care evoluează de sine stătător) s-a impus pacientului o dietă de eliminare. Aceasta presupune excluderea tuturor surselor de alergeni alimentari din hrana câinelui (în marea lor majoritate reprezentați de proteine animale de origini diverse) și limitarea acestora la un singur tip de proteină animală (pui, pește sau miel). Această dietă se menține pe o durată de minim 6 săptămâni. Se încearcă apoi o provocare a sistemului imun cu câte un alt tip de proteină, timp de aproximativ o săptămână pentru fiecare, până când se identifică agentul hipersensibilizant.

În cazul în care pruritul a persistat și după efectuarea dietei de eliminare, sau chiar după identificarea și excluderea unui alergen alimentar, s-a procedat la tratarea atopiei (Scott, 2001; Sousa și col., 2001; Solcan și col., 2003).

Tratarea diverselor boli (endo și exoparazitism, piodermite, malassezioză) care evoluează în paralel cu dermatita atopică reprezintă o metodă de diagnostic diferențial în sine, atopia fiind o



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



stare de predispoziție alergică al cărei diagnostic se poate stabili cert doar prin excluderea altor afecțiuni cu simptomatologie similară (Olivry, 2008).



## Concluzii

1. Rasa WHWT a avut cele mai severe manifestări de atopie, cu frecvente suprainfecții bacteriene și/sau levurice.
2. Localizările primare și cel mai des întâlnite ale leziunilor din atopie sunt cea axilară, în zona de flexie a cotului, la nivelul capului și abdomenului.
3. Leziunile din atopie pot avea și localizări (cum ar fi cea dorso-lombară) specifice altor tipuri de dermatite.
4. Localizarea perianală poate să apară și în atopie, nu doar în alergია alimentară.
5. Majoritatea pacienților a fost reprezentată de femele, fără ca acest lucru să implice neapărat o predispoziție.
6. Zonele cervicală ventrală și dorso-lombară au fost afectate la majoritatea câinilor atopici din rasa Ciobănesc german.
7. La câinii atopici din rasa Labrador s-au observat majoritar leziuni primare (eritem, papule).
8. Dermatita atopică este o boală cu manifestări clinice cutanate nespecifice care necesită un diagnostic diferențial amănunțit.
9. Câinii din mediul urban și care stau preponderent în casă sunt mai afectați de atopie.
10. La majoritatea câinilor atopia este sezonieră, manifestându-se odată cu apariția temperaturilor mai ridicate.

## CAPITOLUL XIII

### Aspecte paraclinice în dermatita atopică la câine

## CHAPTER XIII

### Laboratory findings in canine atopic dermatitis

#### XIII.1. Material și metodă

S-au efectuat analize de sânge la 15 câini diagnosticați cu dermatită atopică în cadrul Clinicii Medicale a FMV Iași, înainte de administrarea vreunui tratament. Nu s-a putut realiza o anamneză amănunțită privind tratamentele anterioare dar, în mare, se cunoaște faptul că unii pacienți au primit antibiotice (amoxicilină+acid clavulanic sau enrofloxacină) și corticoizi (dexametazonă) în doze și pe durate variabile. De asemenea, au mai fost făcute tratamente cu itraconazol și deparazitări externe cu diferite produse comerciale (cele mai multe pe bază de fipronil).

De la fiecare pacient s-au recoltat, din vena cefalică, câte 3 ml sânge în tuburi cu EDTA și câte 5 ml sânge în tuburi tip vacutainer simple. Probele pentru biochimie au fost ținute la frigider pentru exprimarea serului și analizate în decurs de 12 ore. Probele pentru hemoleucogramă au fost analizate în maxim 30 min de la recoltare (Shyma, 2011).

S-a utilizat aparatura disponibilă în Laboratorul Clinicii Medicale a FMV Iași:

Hemoleucograma (număr total de leucocite - WBC, număr total de eritrocite - RBC, plachete sangvine - PLT, hemoglobină - HGB, hematocrit - HCT, volum eritocitar mediu - MCV, hemoglobină eritocitară medie - MCH, concentrația medie de hemoglobină - MCHC, limfocite - Lymf, monocite - Mon, granulocite - Gra) a fost realizată cu ajutorul unui analizor automat Vet ABC.

Determinările biochimice pentru alanin-aminotransferaza - ALT, aspartat-aminotransferaza - AST, fosfataza alcalină - ALP, gamma glutamyl transferaza - GGT, colesterol - CHO, glucoză - GLU, trigliceride - TG, proteine totale - TP, azotul ureic din sânge - BUN, creatinina - Creat, amilaza - Amy, Ca, Mg au fost efectuate prin spectrofotometrie cu ajutorul unui aparat Cormay Accent 200 utilizând kituri Cormay.

## XIII.2. Rezultate și discuții

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 (Tabelul 12).

**Tabelul 12**

**Valori obținute la testările serologice la câini cu dermatită atopică**

**Table 12**

### Serological determinations for dogs with atopic dermatitis

| Parametri | Unit  | Valori de referință câine | Valori obținute |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|---------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           |       |                           | 1               | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
| ALT       | ui/l  | 8.2 -57                   | 76.2            | 45    | 31.1  | 86.3  | 29.7  | 49.1  |
| ALP       | ui/l  | 10.6 – 101                | 20.6            | 137.7 | 45.4  | 17.2  | 39.8  | 22    |
| AST       | ui/l  | 8.9 – 49                  | 32.9            | 24.9  | 34.5  | 35.1  | 21.4  | 18.7  |
| GGT       | ui/l  | 1 – 9.7                   | 6.2             | 3.9   | 2.1   | 3.1   | 2.5   | 1.7   |
| CHO       | mg/dl | 116 – 254                 | 121.9           | 130.4 | 134   | 204.7 | 213.9 | 172.9 |
| GLU       | mg/dl | 62 – 108                  | 71.3            | 87.2  | 82.7  | 76.2  | 76.9  | 72.4  |
| TG        | g/l   | 20 – 112                  | 30.9            | 64.7  | 24.5  | 39.3  | 30.1  | 72.3  |
| Creat     | mg/dl | 0.5 – 1.6                 | 0.91            | 0.74  | 0.82  | 0.8   | 0.95  | 0.98  |
| BUN       | mg/dl | 8.8 – 26                  | 15              | 13.11 | 10.8  | 15    | 14    | 11    |
| PT        | g/dl  | 5.5 – 7.5                 | 5.02            | 5.1   | 4.9   | 5.13  | 5.92  | 5.53  |
| Amy       | ui/l  | 270 - 1462                | 569.5           | 651.1 | 498.6 | 577.3 | 325.4 | 535.3 |
| Ca        | mg/dl | 8.7 – 11.8                | 7.15            | 7.56  | 7.74  | 7.3   | 7.62  | 8.03  |
| Mg        | mg/dl | 1.7 – 2.7                 | 1.93            | 1.84  | 1.89  | 2.13  | 2.08  | 1.65  |

Rezultatele nu sunt modificate într-atât încât să sugereze o dismetabolie dar trebuie considerate în contextul tratamentului dermatitei atopice, care de cele mai multe ori înseamnă administrarea de corticoizi, interferând cu absorbția Ca, și având în vedere că orice dermatită afectează sinteza de vitamină D<sub>3</sub>.

Printre pacienți au fost și 4 cățele din care 2 cu lactație falsă și 2 care fățaseră recent. Gradul de activitate al glandelor mamare este un alt criteriu ce trebuie considerat atunci când se prescrie un tratament sau când se interpretează aceste rezultate. Una dintre cățele, un Shar Pei cu lactație falsă, a manifestat fenomene de tetanie încă de la primele administrări de prednison (Fig.

176-178). Scott (2001) menționează sensibilitatea femelelor cu dezechilibre hormonale la dermatite.

Metoda utilizată de noi pentru analiza Ca seric ne permite obținerea unei valori globale: Ca ionic, Ca legat proteic și Ca chelat. Variațiile fiziologice sunt în funcție de vârstă, sex, specie. Interpretarea rezultatelor prezintă importanță și ținând cont de valorile obținute pentru proteine, întrucât deseori hipercalcemia este legată de hiperproteinemie și invers (Somchocki, 2013).

**Tabelul 13**

**Valori obținute la hemoleucogramă la câini cu dermatită atopică**

**Table 13**

**CBC values for dogs with atopic dermatitis**

| Parametri | Unit                 | Valori de referință câine | Valori obținute |      |       |      |      |       |       |
|-----------|----------------------|---------------------------|-----------------|------|-------|------|------|-------|-------|
|           |                      |                           | 1               | 2    | 3     | 4    | 5    | 6     | 7     |
| WBC       | x $10^3/\text{mm}^3$ | 6 - 17                    | 20.8            | 18.1 | 18.3  | 17.4 | 18.7 | 21    | 12.6  |
| RBC       | x $10^3/\text{mm}^3$ | 5.4 – 7.8                 | 5.09            | 5.2  | 7.49  | 6.88 | 5.46 | 6.07  | 7.49  |
| HGB       | g/dl                 | 13 – 19                   | 13              | 11.8 | 15.4  | 15.8 | 12.3 | 15.6  | 15.4  |
| HCT       | %                    | 37 – 54                   | 37.2            | 34.3 | 50    | 47.1 | 37   | 48    | 50    |
| PLT       | x $10^3/\text{mm}^3$ | 160 - 430                 | 396             | 421  | 225   | 486  | 508  | 375   | 225   |
| MCV       | $\mu\text{m}^3$      | 64 – 74                   | 69              | 66   | 66.75 | 68   | 68   | 79.07 | 66.75 |
| MCH       | pg                   | 22 – 27                   | 24              | 22.6 | 20.56 | 23   | 22.4 | 25.7  | 20.56 |
| MCHC      | g/l                  | 34 – 36                   | 34.9            | 34.3 | 30.8  | 33.6 | 33.2 | 32.5  | 30.8  |
| Limf      | x $10^3/\text{mm}^3$ | 1.2 – 3.2                 | 1               | 1.4  | 0.3   | 3.5  | 1.6  | 0.73  | 0.3   |
| Limf      | %                    | 12 – 30                   | 5               | 8.1  | 2.4   | 10.8 | 8.7  | 3.5   | 2.4   |
| Mon       | x $10^3/\text{mm}^3$ | 0.3 – 0.8                 | 0.3             | 0.4  | 0.89  | 0.6  | 0.4  | 2.02  | 0.89  |
| Mon       | %                    | 3 – 10                    | 1.7             | 2.4  | 7.1   | 3.5  | 2.4  | 9.6   | 7.1   |
| Gra       | x $10^3/\text{mm}^3$ | 1.2 – 6.8                 | 19.5            | 16.3 | 11.55 | 15   | 16.7 | 20.9  | 11.4  |
| Gra       | %                    | 62 - 83                   | 93.3            | 89.5 | 90.5  | 85.7 | 88.9 | 95.7  | 90.5  |

Valoarea proteinelor totale și raportul albumine/globuline sunt importante pentru interpretarea valorilor calcemiei deoarece variațiile acestora pot afecta și fracțiunea ionică a Ca. De asemenea, când se asociază cu o creștere a valorilor pentru enzimele hepatice (ALT, AST, ALP) poate fi considerată necesară și administrarea unor suplimente vitamino-minerale sau a protectoarelor hepatice.

Hemoleucograma (Tabelul 13) a evidențiat ușoară anemie, macrocitoză, monocite active, hemoglobină scăzută sau hemoconcentrație. Toate acestea indică faptul că organismul nu este pregătit să lupte cu o eventuală infecție, mai ales în cazul unui pacient cu o puternică reacție corticoidică ce ar trebui să determine o creștere a numărului de celule sanguine (Kovalik, 2012).

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 (piodermită superficială).

Rezultatele obținute sunt utile atunci când se hotărăște formularea unui tratament, în sensul că pe lângă corticoizi și antihistaminice ar mai trebui incluse și o serie de suplimente de vitamine, minerale, acizi grași esențiali, protectoare hepatice.



**Fig. 176, 177, 178 Dermatită atopică debutată la scurt timp de la fătare sau la femele cu lactație falsă**

**Pic. 176, 177, 178 Canine atopic dermatitis started soon after giving birth or false lactation in bitches**

Există studii care indică un efect favorabil al utilizării vitaminei D și a calciului în tratamentul dermatitei atopice (Baiz, 2014; Hata, 2008; Somochocki, 2013). Vitamina D are un rol important în asigurarea funcției imunitare a pielii; forma ei activă stimulează diferențierea keratinocitelor și acționează modulator asupra creșterii lor. De asemenea, scade răspunsul inflamator din epiderm. Tot ea stimulează celulele Treg care joacă un rol important în modularea evoluției dermatitei atopice prin modificarea răspunsului imun și are efect pozitiv asupra permeabilității barierei epidermice, stimulând totodată producția de peptide antimicrobiene, care protejează pielea de infecțiile bacteriene. Simpla administrare a vitaminei D poate îmbunătăți absorbția și fixarea Ca, permițând administrarea și a altor minerale fără riscul competitivității de sarcină ionică (Baiz, 2014).

## Concluzii

1. La câinii atopici poate fi des întâlnită scăderea valorilor Ca ca urmare a administrării de corticoizi.
2. Perioadele caracterizate de dezechilibru hormonal (gestație, fătare, lactație, călduri), prezente în special la femele, pot agrava unele carențe (în Ca sau vitamina D<sub>3</sub>) dar și simptomele cutanate la pacienții cu dermatită atopică.
3. La hemoleucogramă, la pacienții atopici, poate fi surprinsă deseori o reacție sistemică la fenomenele alergice și inflamatorii ce apar în această boală sau și creșterea WBC cu modificarea formulei leucocitare în caz de piodermită.
4. Tratamentele îndelungate cu glucocorticoizi și antihistaminice se pot reflecta în creșterea valorilor serologice pentru enzimele hepatice.
5. Predispoziția la infecții a indivizilor atopici poate fi agravată de tratamentul cu corticoizi prin limfopenia pe care o determină.

## CAPITOLUL XIV

### Complicații bacteriene în dermatita atopică la câine

## CHAPTER XIV

### Pyoderma in canine atopic dermatitis

#### XIV. 1. Material și metodă

Au fost recoltate 60 de probe de la tot atâția câini cu dermatită atopică (20 din România și 30 din Anglia), fiecare cu ajutorul unui tampon tip exsudat steril introdus în 2 ml ser fiziologic steril, din câte 2-3 locuri de pe pielea din zona dorsală și dorso-lombară a pacienților.

Probele au fost incubate pe agar sânge, la 37°C, timp de 24 de ore (Fig. 179). Au fost separate coloniile care au manifestat caracteristici fenotipice macroscopice și microscopice specifice pentru genul *Staphylococcus*.



**Fig. 179 Tehnica însămânțării în 3 direcții pentru obținerea de colonii izolate (183)**

**Pic. 179 Inoculating samples on media (183)**

Dintre acestea, câte 2-3 colonii (Fig. 180) au fost suspendate și omogenizate în bulion cu glicerol, în tuburi tip Eppendorf și păstrate la -80°C până la identificare și caracterizare.



**Fig. 180 Preluarea unei colonii în vederea pasării pe alt mediu (183)**

**Pic. 180 Isolating a bacterial colony (183)**

Pentru identificare tulpinile bacteriene au fost incubate din nou pe agar sânge și s-a testat producerea de catalază prin apariția unei efervescente în prezența apei oxigenate.

Tulpinile pozitive au fost incubate pe agar cu manitol și sare (MSA) pentru separarea celor care fermentează manitolul (*S. pseudintermedius* este manitol-negativ). De asemenea, s-a realizat și testul coagulării plasmei citratate.

Cu ajutorul testului RapidStaphPlus, s-au identificat în cadrul Laboratorului de Microbiologie și Micologie al FMV Iași, 20 de tulpini de *Stafilococcus intermedius* care au fost păstrate pentru testări ulterioare. În vederea identificării unor tulpini metilino-rezistente, acestea au fost incubate și pe mediul ChromAgar.

Alături de aceste 20 de tulpini recoltate de la câini prezentați la consultație la Clinica Medicală a FMV Iași, au mai fost supuse testelor ulterioare 40 de tulpini bacteriene provenite de la câini cu dermatită atopică recoltate în cadrul Departamentului de Dermatologie de la Facultatea de Medicină Veterinară din Leahurst din cadrul Universității din Liverpool.

Pentru aceste 60 de tulpini s-a testat susceptibilitatea la o serie de antibiotice: oxacilină, cefoxitin, cefovecin, ampicilină, amoxicilină potențată cu acid clavulanic, clindamicină, trimetoprim cu sulfametoxazol, gentamicină, tetraciclină, cloramfenicol, ciprofloxacina și enrofloxacină utilizând standardele prevăzute de CLSI (Wayne, 2008) și EUCAST (180).

În acest scop, au fost folosite culturi pure, de 24 de ore, pe agar cu sânge. Câte 3-4 colonii din fiecare cultură au fost omogenizate în 4 ml bulion Mueller-Hinton iar suspensiile bacteriene calibrate la 0.5 McFarland. Pentru fiecare tulpină s-au utilizat două plăci de agar Mueller-Hinton, care au fost însămânțate cu suspensie calibrată cu ajutorul unui dispozitiv rotativ de însămânțare (Fig.181), pentru asigurarea unei dispersii bacteriene uniforme în placă.



**Fig. 181 Dispozitiv rotativ pentru însămânțare uniformă**

**Pic. 181 Rotating device for inoculating**

În fiecare placă au fost distribuite 5-6 microdiscuri cu antibiotic. Sensibilitatea față de oxacilină a fost evaluată pentru 4 tulpini într-o placă. Acestea au fost însămânțate în câte un sfert, în 3 direcții, iar microdiscul cu antibiotic plasat în mijloc. Plăcile au fost incubate timp de 18 ore la 35°C. Zonele de inhibiție au fost măsurate și exprimate în mm.

Identificarea celor 60 de tulpini bacteriene s-a realizat prin PCR utilizând protocolul și primerii după Sasaki, 2010, pentru *S. pseudintermedius*, sau prin MALDI-TOF-MS pentru CoNS (Schmidt și col., 2014).

Pentru toate tulpinile s-a investigat prin PCR (Tabelul 14) 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*, *seCcanine*, *expA*) și a unor gene care codifică proteine formatoare de biofilm (*icaA*, *icaD*, *bap*).

### 1. Extracția ADN-ului

- au fost alese cate 2-3 colonii izolate, cu aceeași morfologie, din culturi proaspete de 24 de ore;
- acestea au fost apoi omogenizate în 90 μl apă sterilă + 10 μl lizostafină;
- amestecul a fost apoi incubat la 37°C timp de 10 minute iar ulterior la 95°C timp de încă 10 minute;
- s-au adăugat încă 400 μl apă sterilă;
- amestecul a fost vortexat timp de 30 secunde iar apoi centrifugat la 10.000 rpm timp de 3 minute;
- supernatantul (reprezentând suspensia de ADN) a fost separat de sediment (resturile celulare).

### 2. Multiplex PCR pentru identificarea tulpinilor bacteriene recoltate (Sasaki, 2007; Sasaki, 2010)

- s-au utilizat 3 seturi de primeri (forward și revers) pentru gena *sp*, pentru speciile *S. intermedius*, *S. pseudointermedius*, *S. schleiferi*;
- s-a utilizat un mix conținând: 4μl MasterMix, 2 μl din fiecare primer, 1μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 95°C – 2 min; 30 cicluri de 95°C – 30sec, 56°C – 35 sec, 72°C – 1min; 72°C 2 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

### 3. PCR pentru gena *mecA* (după Vannuffel, 1995; Ishihara, 2010)

- s-a utilizat un set de primeri (fw și rev);
- s-a utilizat un mix conținând: 4μl MasterMix, 2 μl din fiecare primer, 1μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 5 min; 30 cicluri de 94°C – 1min, 55°C – 1 min, 72°C – 30sec; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

### 4. PCR pentru gena *smr* (după Couto, 2008)

- s-a utilizat un mix conținând: 4μl MasterMix, 0.5 μl din fiecare primer (fw și rev), 5μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 95°C – 1 min; 30 cicluri de 95°C – 1min, 48°C – 1 min, 72°C – 1min; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

### 5. PCR pentru gena *qac A/B* (după Couto, 2008)

- s-a utilizat un mix conținând: 4μl MasterMix, 0.5 μl din fiecare primer (fw și rev), 5μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 95°C – 1 min; 30 cicluri de 95°C – 1min, 40°C – 1 min, 72°C – 1min; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;

- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 6. PCR pentru gena *mup* (după Anthony, 1999; Lee, 2014)

- s-a utilizat un mix conținând: 4μl MasterMix, 0.5 μl din fiecare primer (fw și rev), 5μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 95°C – 2 min; 35 cicluri de 95°C – 30sec, 57°C – 1 min, 72°C – 30sec; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 7. PCR pentru genele *icaA* și *icaD* (după Vasuvedan, 2003)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 0.2 μl din fiecare primer (fw și rev), 5μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 92°C – 5 min; 30 cicluri de 92°C – 45 sec, 49°C – 45 sec, 72°C – 1min; 72°C 7 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 8. PCR pentru gena *bap* (după Vancraeynest, 2004)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 1 μl din fiecare primer (fw și rev), 2.5μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 30 sec; 30 cicluri de 94°C – 45 sec, 62°C – 1 min, 72°C – 1min; 72°C 7 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 9. PCR pentru genele *fusB* și *fusC* (după Chen, 2010)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 1 μl din fiecare primer (fw și rev), 2 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 5 min; 30 cicluri de 94°C – 30 sec, 50°C – 30 sec, 72°C – 30 sec; 72°C 10 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 10. PCR pentru gena *fusD* (după Chen, 2010)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 1 μl din fiecare primer (fw și rev), 2 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 5 min; 30 cicluri de 94°C – 30 sec, 57°C – 30 sec, 72°C – 30 sec; 72°C 10 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 11. PCR pentru genele *lukS* și *lukF* (după Futagawa, 2004b)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 0.2 μl din fiecare primer (fw și rev), 2 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 5 min; 35 cicluri de 94°C – 1 min, 57°C – 1 min, 72°C – 1 min; 72°C 7 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 12. PCR pentru gena *siet* (după Lautz, 2006)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 0.7 μl din fiecare primer (fw și rev), 2 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 3 min; 30 cicluri de 94°C – 30 sec, 56°C – 1 min, 72°C – 1 min; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 13. PCR pentru gena *sec<sub>canine</sub>* (după Edwards, 1997)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 0.2 μl din fiecare primer (fw și rev), 2 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 97°C – 5 min; 45 cicluri de 92°C – 30 sec, 40°C – 1 min, 72°C – 1 min; 72°C 5 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

#### 14. PCR pentru gena *expA* (după Walter, 2012)

- s-a utilizat un mix conținând: 5μl MasterMix, 1 μl din fiecare primer (fw și rev), 3 μl ADN, H<sub>2</sub>O până la 25μl;
- condițiile de amplificare au fost după cum urmează: 94°C – 3 min; 25 cicluri de 94°C – 90 sec, 58°C – 90 sec, 72°C – 2 min; 72°C 7 min;
- produșii de amplificare au fost migrați în gel de agaroză 1% (1.5g agar pudră, 150 ml TAE), la 400mA, 120V, timp de 45 min;
- vizualizarea s-a făcut cu ajutorul luminii UV(UVITEC).

**Tabelul 14**

**Primerii utilizați pentru căutarea genelor de interes**

**Table 14**

**Primers used for PCR protocols**

| Gene                        | Primeri                                                             | Annealing temp. | Dimensiune produs | Referințe         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <i>lukS</i>                 | <i>lukS_fw</i> : 5'-TGTAAGCAGCAGAAAATGGGG-3'                        | 57°C            | 503 bp            | Futagawa, 2004b   |
|                             | <i>lukS_rev</i> : 5'-GCCCGATAGGACTTCTTACAA-3'                       |                 |                   |                   |
| <i>lukF</i>                 | <i>lukF_fw</i> : 5'-CCTGTCTATGCCGCTAATCAA-3'                        | 56°C            | 572 bp            | Lautz, 2006       |
|                             | <i>lukF_rev</i> : 5'-AGGTCATGGAAGCTATCTCGA-3'                       |                 |                   |                   |
| <i>siet</i>                 | <i>siet_fw</i> : 5'-ATGGAATAATTTAGCGGCATCTGG-3'                     | 40°C            | 359 bp            | Edwards, 1997     |
|                             | <i>siet_rev</i> : 5'-CCATTACTTTTCGCTTGTGTGC-3'                      |                 |                   |                   |
| <i>sec<sub>canine</sub></i> | <i>sec<sub>canine_fw</sub></i> : 5'-GGGAAGCTTGAATTTTGATATTCGCACT-3' | 58°C            | 800 bp            | Walter, 2012      |
|                             | <i>sec<sub>canine_rev</sub></i> : 5'-CCCGGATCCTATCAAATCGGATTAACA-3' |                 |                   |                   |
| <i>expA</i>                 | <i>expA_fw</i> : 5'-GCGCGTCCTTCTGATCCAGAACT-3'                      | 50°C            | 574 bp            | Chen, 2010        |
|                             | <i>expA_rev</i> : 5'-AACGTCCCCCTTTACCTACGTGAAT-3'                   |                 |                   |                   |
| <i>fusB</i>                 | <i>fusB_fw</i> : 5'-CCGTCAAAGTTATTCAATCG-3'                         | 57°C            | 492 bp            | Anthony, 1999     |
|                             | <i>fusB_rev</i> : 5'-ACAATGAATGCTATCTCGACA-3'                       |                 |                   |                   |
| <i>fusC</i>                 | <i>fusC_fw</i> : 5'-GGACTTTATTACATCGATTGAC-3'                       | 48°C            | 411 bp            | Couto, 2008       |
|                             | <i>fusC_rev</i> : 5'-CTGTCATAACAAATGTAATCTCC-3'                     |                 |                   |                   |
| <i>fusD</i>                 | <i>fusD_fw</i> : 5'-AATTCGGTCAACGATCCC-3'                           | 40°C            | 465 bp            | Vasuvedan 2003    |
|                             | <i>fusD_rev</i> : 5'-GCCATATTGCCAGTACG-3'                           |                 |                   |                   |
| <i>mupA</i>                 | <i>mupA</i> : 5'-TATATTATGCGATGGAAGGTTGG-3'                         | 62°C            | 458 bp            | Vancraeynest 2004 |
|                             | <i>mupB</i> : 5'-AATAAAATCAGCTGGAAGTGTTG-3'                         |                 |                   |                   |
| <i>smr</i>                  | <i>smr_fw</i> : 5'-ATAAGTACTGAAGTTATTGGAAGT-3'                      | 49°C            | 285 bp            | Couto, 2008       |
|                             | <i>smr_rev</i> : 5'-TTCCGAAAATGTTTAAACGAACTA-3'                     |                 |                   |                   |
| <i>qac A/B</i>              | <i>qac A/B_fw</i> : 5'-GCTGCATTATGACAATGTTTG-3'                     | 49°C            | 628 bp            | Vasuvedan 2003    |
|                             | <i>qac A/B_rev</i> : 5'-AATCCACCTACTAAAGCAG-3'                      |                 |                   |                   |
| <i>icaA</i>                 | <i>icaA_fw</i> : 5'-CCTAACTAACGA AAGGTA G-3'                        | 49°C            | 1315 bp           | Vasuvedan 2003    |
|                             | <i>icaA_rev</i> : 5'-AAG ATATAGCGA TAA GTG C-3'                     |                 |                   |                   |
| <i>icaD</i>                 | <i>icaD_fw</i> : 5'-AAA CGT AAG AGA GGT GG-3'                       | 49°C            | 381 bp            | Vasuvedan 2003    |
|                             | <i>icaD_rev</i> : 5'-GGC AAT ATG ATC AAG ATA C-3'                   |                 |                   |                   |
| <i>bap</i>                  | <i>bap_fw</i> : 5'-CCCTATATCGAAGGTGTAGAATTG-3'                      | 62°C            | 971 bp            | Vancraeynest 2004 |
|                             | <i>bap_rev</i> : 5'-GCTGTTGAAGTTAATACTGTACCTGC-3'                   |                 |                   |                   |

## Protocol pentru evaluarea producției de biofilm utilizând plăci cu microgodeuri – după Stepanovic, 2007

1. Tulpina este transferată din cultura-stoc pe agar-sânge și incubată la 37°C timp de 24 ore.
2. Se realizează o suspensie din 3-4 colonii reprezentative în apă sterilă până la o turbiditate de 0.5 McFarland –  $10^8$  CFU/mL (5 mL).
3. Este recomandată utilizarea microplăcilor pentru culturi tisulare deoarece prezintă o aderență crescută. Se depun în fiecare godeu câte 180  $\mu$ L TBS (tryptic soy broth), cu adaos de glucoză 1%, și 20  $\mu$ L suspensie bacteriană vortexată. Pentru fiecare tulpină testul se realizează în triplicat (3 godeuri/ tulpină) și fiecare astfel de test se repetă de 3 ori. Vor fi 6 godeuri pentru control negativ (doar 200  $\mu$ L TBS + 1% glucoză). Într-o placă de 96 de godeuri ar trebui să încapă 30 de tulpini.
4. Se acoperă cu capacul și se incubează 24 de ore la 37°C.
5. După incubare se aruncă lichidul din godeuri iar acestea se clătesc de 3 ori cu câte 300  $\mu$ L PBS (fosfat bufer salin încălzit la temperatura camerei) cu ajutorul unei micropipete. Godeurile se vor goli prin răsturnarea microplăcii cu o ușoară scuturare. Se lasă la scurs la temperatura camerei.
6. Se fixează la cald timp de 60 min la 60°C.
7. Se colorează cu 150  $\mu$ L cristal violet/ godeu, timp de 15 min la temperatura camerei. Se aspiră apoi colorantul și se clătește până când apa de clătire este curată, fără colorant. Cristalul violet nu colorează decât peretele celular. Pentru colorarea biofilmului se poate utiliza albastru Alcian.
8. Se diluează colorantul legat de peretele celular cu 150  $\mu$ L etanol 95%. Se acoperă pentru a evita evaporarea și se lasă la temperatura camerei timp de 30 min.
9. Măsurarea optică se face la 570 nm.

ODc (*cut off value*) se calculează pentru fiecare placă în parte = OD medie pentru controlul negativ + (3x SD a controlului negativ);

valoarea OD finală = OD medie a tulpinii – ODc;

valoare negativă = 0;

0 = nu produce biofilm;

+ or 1 = tulpină slab producătoare de biofilm;

++ or 2 = tulpină moderat producătoare de biofilm;

+++ or 3 = tulpină puternic producătoare de biofilm.

**Protocol pentru determinarea activității genelor de rezistență la clorhexidină – după Guardabassi, 2010**

1. Au fost alese 10 tulpini bacteriene: 2 MSSP-RO fără gene de rezistență la antiseptice, 1 MSSP-RO cu gena *qac* A/B, 2 MSSP-UK, 2 MRSP-UK fără gene de rezistență la antiseptice, 1 MRSP-UK cu genele *qac* A/B și *smr*, 1 CoNS fără gene de rezistență la antiseptice și 1 CoNS cu gena *qac* A/B.
2. Câte 1-2 colonii reprezentative au fost suspendate în 8 ml PBS, până la o turbiditate de 0.5 McFarland. Această valoare corespunde cu aproximativ  $10^8$  UFC/ml.
3. Suspensia bacteriană s-a diluat apoi 1:100 până la  $10^6$  UFC/ml.
4. S-au utilizat plăci cu 96 de microgodeuri. În fiecare microgodeu s-au depus câte 100  $\mu$ l diluție dublă de clorhexidină în PBS și 100  $\mu$ l suspensie bacteriană  $10^6$  UFC/ml.
5. Diluțiile de clorhexidină (săpun lichid cu clorhexidină digluconat) utilizate au variat de la 256 mg/l până la 0.25 mg/l.
6. Testul s-a realizat în triplicat pentru fiecare tulpină bacteriană.
7. După 30 min de incubare la 37°C s-au depus câte 10  $\mu$ l din fiecare godeu pe o placă Petri cu agar sânge iar acestea au fost incubate la 37°C timp de 24 h.
8. Plăcile Petri cu agar sânge au fost citite după 24 h pentru determinarea MBC 30 (concentrația minimă bactericidă la 30 min).
9. Plăcile cu microgodeuri s-au reincubat apoi până la 24 h.
10. După 24h de incubare la 37°C, s-au depus câte 10  $\mu$ l din fiecare godeu pe o placă Petri cu agar sânge iar acestea au fost incubate la 37°C timp de 24 h.
11. După 24h de incubare la 37°C, s-au citit plăcile Petri pentru determinarea MBC 24 (concentrației minime bactericide la 24h).
12. Pentru tulpinile la care s-a constatat creștere bacteriană s-a notat MBC 24 -1. Acestea au fost apoi expuse la  $\frac{1}{2}$  din valoarea obținută, timp de 7 zile, cu pasaj zilnic.
13. După 7 zile s-a determinat din nou MBC 24.
14. Pentru tulpinile la care s-a constatat creștere bacteriană s-a notat noua valoare MBC 24 -2 și s-a realizat o nouă expunere, la  $\frac{1}{2}$  din aceasta, timp de încă 7 zile, cu pasaj zilnic.
15. După 7 zile, tulpinile rămase au fost trecute pe bulion Mueller-Hinton simplu și au fost incubate 7 zile la 37°C, cu pasaj zilnic.
16. La final s-a determinat ultima valoare MBC 24.

## XIV.2. Rezultate și discuții

Toate cele 20 de tulpini din România au fost manitol-negative (Fig. 182) iar pe mediul ChromAgar nu au manifestat caractere specifice tulpinilor metilino-rezistente.

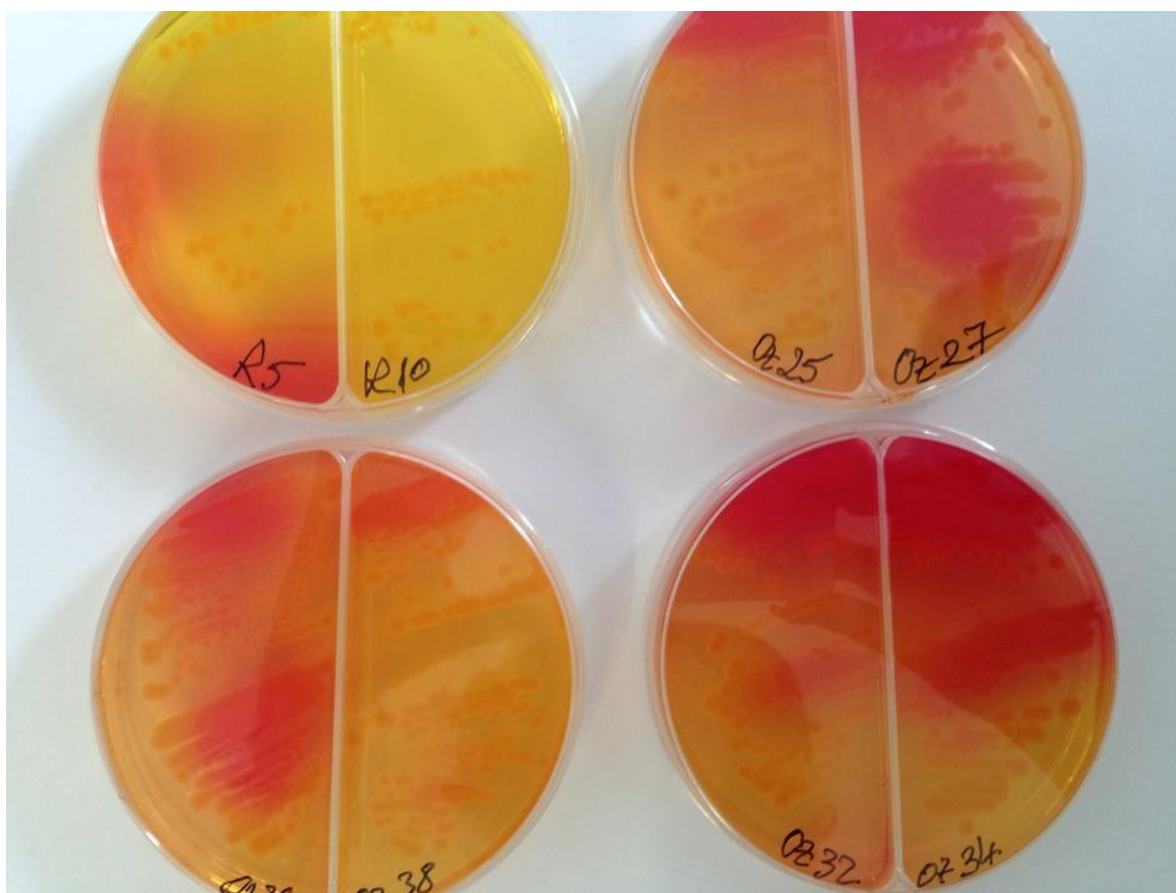


**Fig. 182 Aspectul tulpinilor bacteriene pe mediul Chapman pentru identificarea celor manitol- negative**

**Pic. 182 Bacterial isolates on Chapman media used for the isolation of the manitol- negative ones**

Testarea inițială a sensibilității față de cefoxitin și oxacilină (cele două antibiotice de referință ce pot oferi indicații cu privire la caracterul metilino-rezistent), efectuată doar pentru cele 20 de tulpini originare din România, a evidențiat faptul că nici una nu este rezistentă la

acestea. Apoi au fost efectuate antibiograme pentru toate cele 60 de tulpini bacteriene (Fig. 183-190).

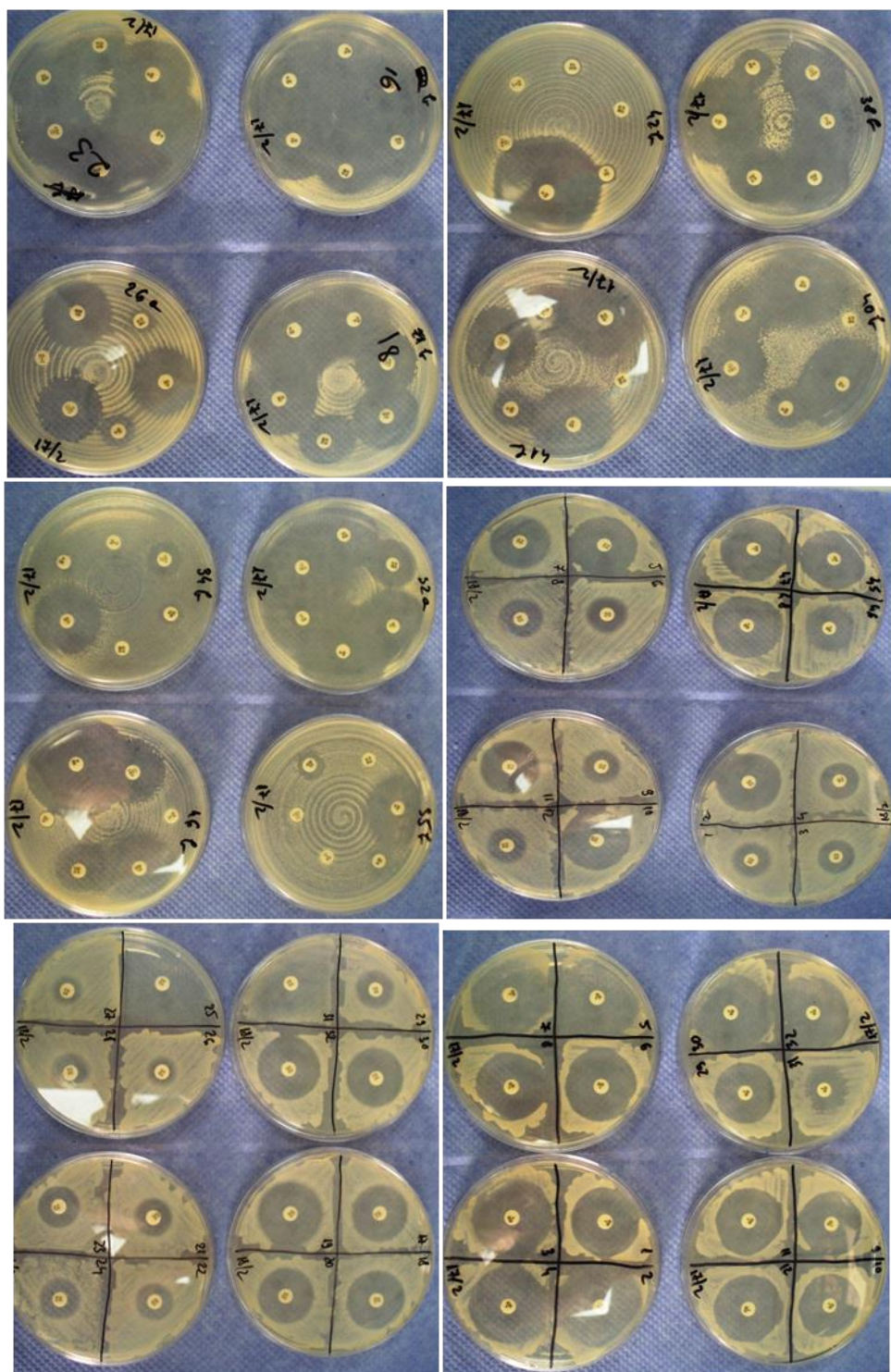


**Fig. 183-190 Antibiograme efectuate pentru cele 60 de tulpini bacteriene pentru 12 antibiotice**

**Pic. 183-190 Susceptibility tests for all 60 isolates**



**Fig. 191 Testul plasmei citratate pentru verificarea producerii de coagulază**

**Pic. 191 Plasma tube test for detecting coagulase producing isolates**

Testul plasmei citratate de iepure (Fig. 191) a identificat 13 tulpini producătoare de coagulază.

Identificarea cu ajutorul testului RapidStaphPlus (Fig. 192) a dat rezultate variabile în ceea ce privește apartenența la specie. La ora actuală nu există un test rapid care să poată identifica *S.pseudintermedius*, motiv pentru care se încearcă măcar încadrarea în grupul *S. intermedius*.



**Fig. 192 Testul RapidStaphPlus**

**Pic. 192 RapidStaphPlus test**

În total, acest studiu a cuprins 50 de tulpini de *S. pseudintermedius*: 20 MSSP-RO (*S. pseudintermedius* metilino-sensibil, tulpini din România), 20 MSSP-UK (*S. pseudintermedius* metilino-sensibil, tulpini din UK) și 10 MRSP-UK (*S. pseudintermedius* metilino-rezistent, tulpini din UK) și 10 CoNS-UK (stafilococi coagulazo-negativi, tulpini din UK): 6 *S. haemolyticus*, 3 *S. epidermidis*, un *S. saprophyticus*.

La toate tulpinile s-a observat un procent crescut de rezistență față de ampicilină, clindamicină, tetraciclină și acid fusidic. În cazul MSSP-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 (Tabelul 15).

**Tabelul 15**

**Rezultatele obținute în urma antibiogramelor efectuate pentru toate cele 60 de tulpini bacteriene**

**Table 15**

**Results following susceptibility tests for all 60 isolates**

| Antibiotic                                   | MSSP –<br>RO (20) | %    | MSSP –<br>UK (20) | %   | MRSP –<br>UK(10) | %    | CoNS–<br>UK(10) | %   |
|----------------------------------------------|-------------------|------|-------------------|-----|------------------|------|-----------------|-----|
| Oxacilin 1ug                                 | -                 | 0    | -                 | 0   | 10               | 100% | 9               | 90% |
| Cefovecin 30 ug                              | -                 | 0    | 1                 | 5%  | 3                | 30%  | 5               | 50% |
| Cefalexin 30 ug                              | -                 | 0    | 1                 | 5%  | 4                | 40%  | 6               | 60% |
| Ampicilin 2 ug                               | -                 | 0    | 14                | 70% | 5                | 50%  | 8               | 80% |
| Amoxicilin + clavulanic acid 30 ug           | -                 | 0    | 2                 | 10% | 3                | 30%  | 9               | 90% |
| Clindamycin 2 ug                             | 5                 | 25%  | 1                 | 5%  | 6                | 60%  | 6               | 60% |
| Trimethoprim + sulfamethoxazole 1.25/23.7 ug | 6                 | 30%  | 2                 | 10% | 7                | 70%  | 4               | 40% |
| Gentamicin 10 ug                             | 4                 | 20%  | -                 | 0   | 4                | 40%  | 5               | 50% |
| Tetracycline 30 ug                           | 10                | 50%  | 6                 | 30% | 8                | 80%  | 5               | 50% |
| Chloramphenicol 30 ug                        | 5                 | 25%  | -                 | 0   | 1                | 10%  | -               | 0   |
| Enrofloxacin 5 ug                            | -                 | 0    | -                 | 0   | 4                | 40%  | 4               | 40% |
| Fusidic acid 10 ug                           | 20                | 100% | 9                 | 45% | 10               | 100% | 8               | 80% |

Pentru MRSP-UK s-au identificat și tulpini MDR (*multi-drug resistant*) iar procentele cele mai ridicate de rezistență au fost calculate pentru acid fusidic, tetraciclină, trimetoprim+sulfametoxazol și clindamicină.

În 2014, Kang a raportat procente de 90% rezistență față de tetraciclină, 50% pentru trimetoprim+sulfametoxazol, 28% pentru gentamicină pentru MSSP și respectiv 100%, 93%, 87% pentru MRSP.

În cazul CoNS rezistența față de oxacilină a fost aproape uniformă – 90%, aspect menționat și în alte studii (Priya, 2014).

În mod surprinzător, 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 sensibilitate pentru ampicilină, tiparul lor fiind comparabil mai degrabă cu cel observat la MRSP-UK.

Un aspect pozitiv este faptul că toate tulpinile de *S. pseudintermedius* au fost susceptibile la enrofloxacină, nerecomandată ca primă opțiune în tratamentul piodermitelor la câine (Hillier, 2014), dar totuși utilizată în acest scop în România (Crivineanu, 2014).

**Tabelul 16**

**Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MSSP-RO**

**Table 16**

**Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MSSP-RO**

| Nr. | <i>SP</i><br><i>pse</i> | <i>mec</i><br><i>A</i> | <i>smr</i> | <i>qac</i><br><i>A/B</i> | <i>mup</i> | <i>fusB</i> | <i>fusC</i> | <i>fusD</i> | <i>lukS</i> | <i>lukF</i> | <i>siet</i> | <i>secCa</i><br><i>nine</i> | <i>exp</i><br><i>A</i> | <i>icaD</i> | <i>icaA</i> | <i>bap</i> |
|-----|-------------------------|------------------------|------------|--------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|------------------------|-------------|-------------|------------|
| 1   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 2   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 3   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 4   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 5   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 6   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 7   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 8   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 9   |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 10  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 11  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 12  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 13  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 14  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 15  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 16  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 17  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 18  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 19  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |
| 20  |                         |                        |            |                          |            |             |             |             |             |             |             |                             |                        |             |             |            |

Genele de virulență investigate s-au distribuit în mod aproximativ egal la MSSP-RO (Tabelul 16) și MSSP-UK (Tabelul 17). Dintre acestea, leucocidinele, *lukS* și *lukF* au fost cele

mai raspândite, inclusiv printre MRSP-UK, ba chiar în procent mai mare la aceste tulpini: 100% la MRSP-UK față de 95% la MSSP-RO și MSSP-UK. Prezența crescută a acestor gene la *S. pseudintermedius* a mai fost confirmată și de alte studii (Yoon, 2009; Gomez-Sanz, 2014).

**Tabelul 17**

**Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MSSP-UK**

**Table 17**

**Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MSSP-UK**

| Nr. | SP<br>pse | mec<br>A | smr | qac<br>A/B | mup | fusB | fusC | fusD | lukS | lukF | siet | secCa<br>nine | exp<br>A | icaD | icaA | bap |
|-----|-----------|----------|-----|------------|-----|------|------|------|------|------|------|---------------|----------|------|------|-----|
| 21  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 22  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 23  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 24  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 25  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 26  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 27  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 28  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 29  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 30  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 31  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 32  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 33  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 34  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 35  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 36  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 37  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 38  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 39  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |
| 40  |           |          |     |            |     |      |      |      |      |      |      |               |          |      |      |     |

Expresia acestor gene și toxinele produse consecutiv pot avea un rol important în patogeneza piodermitelor. Leucocidina *lukI* (*lukS*+*kukF*) întâlnită la *S. pseudintermedius* este analogă celei de la *S. aureus* (*luk PVL*) ce determină necroze tisulare și este asociată cu furunculoza la om (Prevost, 1995). *LukI* ar putea manifesta o acțiune cidă asemănătoare asupra celulelor polimorfonucleare la câine (Futagawa, 2004b; Bannoehr, 2012).

Studiul nostru a identificat doar 3 gene de virulență la MRSP-UK (Tabelul 18). 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), dar prezența ei ar putea agrava semnele clinice în piodermită stafilococcică la câine dezvoltată pe un fond atopic.

**Tabelul 18**

**Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență MRSP-UK**

**Table 18**

**Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for MRSP-UK**

| Nr. Ref | SP pse | mec A | smr | qac A/B | mup | fusB | fusC | fusD | lukS | lukF | siet | secCnine | exp A | icaD | icaA | bap |
|---------|--------|-------|-----|---------|-----|------|------|------|------|------|------|----------|-------|------|------|-----|
| 41      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 42      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 43      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 44      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 45      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 46      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 47      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 48      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 49      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 50      |        |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |

**Tabelul 19**

**Rezultatele testărilor PCR – identificare, gene de rezistență și de virulență CoNS-UK**

**Table 19**

**Results following PCR – species determination, virulence and resistance genes for CoNS-UK**

| Nr | MALDI-TOF MS    | mec A | smr | qac A/B | mup | fusB | fusC | fusD | lukS | lukF | siet | secCnine | exp A | icaD | icaA | bap |
|----|-----------------|-------|-----|---------|-----|------|------|------|------|------|------|----------|-------|------|------|-----|
| 51 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 52 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 53 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 54 | <i>S. epid.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 55 | <i>S. epid.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 56 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 57 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 58 | <i>S. epid.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 59 | <i>S. haem.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |
| 60 | <i>S. sapr.</i> |       |     |         |     |      |      |      |      |      |      |          |       |      |      |     |

La MSSP au mai fost găsite genele *expA* și *sec<sub>canine</sub>* (Tabelul 20), similar cu alte studii: 31% din MSSP purtători ai genei *expA* dar nici un MRSP (Gomez-Sanz, 2014). Prima este tot o genă pentru o toxină exfoliativă, cu efect dovedit în vivo. Toxina purificată și injectată în pielea câinilor produce vacuolizări intraepiteliale finalizate cu bule și eroziuni. Este considerată a fi implicată în patogeniza bolii impetigo și în alte tipuri de dermatite (Iyori, 2011; Masayuki, 2009).

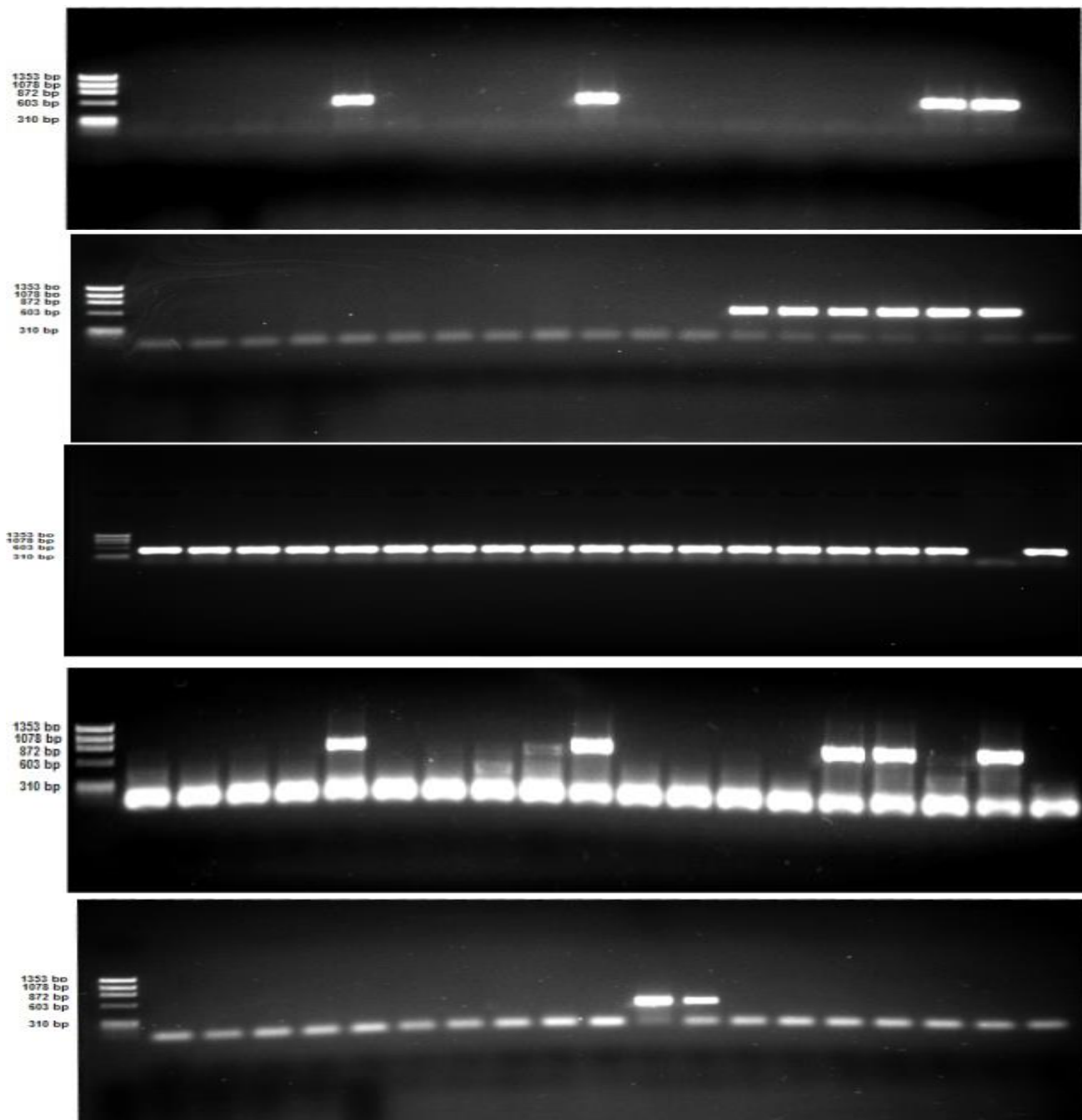


Fig. 193-197 Identificarea prin PCR a genelor *expA*, *fusB*, *lukS*, *lukF*, *sec<sub>canine</sub>* și *fusC*

Pic. 193-197 PCRs for *expA*, *fusB*, *lukS*, *lukF*, *sec<sub>canine</sub>* and *fusC*

Ponderea (22.5%) genei *sec*<sub>canine</sub> la MSSP (RO+UK) este comparabilă cu cea raportată de alți autori tot pentru tulpini izolate de la cazuri clinice de piodermită sau otită cronică (Bannoehr, 2012; Edwards, 1997), dar mai mare decât cea de la câini sănătoși (1.8%) (Gharsa și col., 2013, Gomez-Sanz, 2014 ). MSSP-RO par mai predispuși să poarte gena *expA* și *sec*<sub>canine</sub> decât MSSP-UK.

În ceea ce privește genele de rezistență, au fost identificate gene plasmidale de rezistență față de acid fusidic – *fusB*, *fusC*, *fusD*, antiseptice (clorhexidină) – *qac A/B*, *smr*, mupirocin și meticilină (Fig. 193-197).

**Tabelul 20**

**Rezultate obținute în urma testărilor PCR pentru identificarea prezenței genelor de virulență și rezistență**

**Table 20**

**Results following PCR for virulence and resistance genes distribution among all 60 isolates**

| Gene                         | MSSP – RO(20) | %   | MSSP – UK<br>(20) | %   | MRSP-UK(10) | %    | CoNS –<br>UK(10) | %   |
|------------------------------|---------------|-----|-------------------|-----|-------------|------|------------------|-----|
| <i>lukS</i>                  | 19            | 95% | 19                | 95% | 10          | 100% | -                | 0   |
| <i>lukF</i>                  | 19            | 95% | 19                | 95% | 10          | 100% | -                | 0   |
| <i>siet</i>                  | 19            | 95% | 19                | 95% | 10          | 100% | -                | 0   |
| <i>expA</i>                  | 4             | 20% | 2                 | 10% | -           | 0    | -                | 0   |
| <i>sec</i> <sub>canine</sub> | 6             | 30% | 3                 | 15% | -           | 0    | -                | 0   |
| <i>fusB</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | -           | 0    | 7                | 70% |
| <i>fusC</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | 2           | 20%  | -                | 0   |
| <i>fusD</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | -           | 0    | 1                | 10% |
| <i>ileS</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | -           | 0    | 3                | 30% |
| <i>mecA</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | 10          | 100% | 9                | 90% |
| <i>smr</i>                   | -             | 0   | -                 | 0   | 1           | 10%  | -                | 0   |
| <i>qac A/B</i>               | 1             | 5%  | -                 | 0   | 1           | 10%  | 6                | 60% |
| <i>icaA</i>                  | -             | 0   | -                 | 0   | -           | 0    | 3                | 30% |
| <i>icaD</i>                  | 1             | 5%  | -                 | 0   | -           | 0    | -                | 0   |
| <i>bap</i>                   | -             | 0   | -                 | 0   | 1           | 10%  | -                | 0   |

Genele de rezistență la acid fusidic au fost identificate în marea majoritate la tulpinile coagulazo-negative și la 2 MRSP-UK. Distribuția acestor gene este asemănătoare cu cea menționată și de alți autori (O'Neill, 2007); *fusC* a mai fost identificat la tulpini meticilino-rezistente de *S. pseudintermedius* (Chen, 2010) dar unii autori au găsit gena și la CoNS-UK

(Castanheira, 2010). Tulpinile CoNS-UK (Tabelul 19) au avut doar genele *fusB* și *fusD*. Gena *fusD* a fost identificată, ca și în alte studii, doar la *S. saprophyticus* (Chen, 2010).

Prezența genelor de rezistență față de acidul fusidic (la 21% din tulpini) s-a corelat cu datele obținute la testările fenotipice (Tabelul 21). Totuși, un număr mult mai mare de tulpini a arătat rezistență la testarea fenotipică (78%) și ar putea avea gene de rezistență incluse cromozomial (*fusA*) pentru care nu s-au făcut testări în acest studiu.

Genele de rezistență la antiseptice *qacA/B* și *smr* au fost identificate încă din 1980 la *S. aureus* și CoNS-UK (Costa, 2013). Sunt gene întâlnite pe plasmide mari (*qac A/B*) sau și mici (*smr*) implicate în conjugare și deci, transmisibile de la o tulpină la alta, care codifică pompe de eflux membranare ce oferă rezistență față de o gamă largă de antiseptice, compuși cationici și coloranți.

**Tabelul 21**

**Rezistența fenotipică la acid fusidic pentru tulpinile la care s-au identificat gene de rezistență pentru aceeași substanță**

**Table 21**

**Fusidic acid phenotypic resistance for the isolates positive for resistance genes**

| CoNS-UK | Gene de de rezistență la acid fusidic | Rezistență la testarea fenotipică pentru acid fusidic (10 µg) |
|---------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 1       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 2       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 3       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 4       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 5       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 6       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 7       | -                                     | S                                                             |
| 8       | -                                     | S                                                             |
| 9       | <i>fusB</i>                           | R                                                             |
| 10      | <i>fusD</i>                           | R                                                             |
| MRSP-UK | Gene de de rezistență la acid fusidic | Rezistență la testarea fenotipică pentru acid fusidic (10 µg) |
| 19      | <i>fusC</i>                           | R                                                             |
| 20      | <i>fusC</i>                           | R                                                             |

Noi am găsit un MSSP-RO cu gena *qacA/B* și un MRSP-UK cu ambele gene. Alte studii au căutat aceste gene în special la *S. aureus* și au găsit tulpini pozitive pentru *qacA/B*: de la 8.3% (Vali, 2008) până la 42% (Mayer, 2001) iar pentru *smr* de la 4% (Smith, 2008) până la 44% (Vali, 2008).

La CoNS-UK noi am gasit 60% tulpini cu gena *qac A/B* față de 7.7% (Zmantar, 2011) sau 12% (Leelaporn, 1994), cât au gasit alți autori (Tabelul 20).

Gena pentru rezistență față de mupirocin a fost identificată doar la 3 tulpini CoNS-UK și nu au fost realizate testări fenotipice. Prezența genei *ileS2* la CoNS-UK a mai fost menționată și de alți autori (Rahman, 1990) dar importanța datelor obținute de noi rezidă în faptul că ea poate fi transmisă prin intermediul plasmidelor la alte tulpini sau specii bacteriene (Perez-Roth, 2006).

Prezența acestor gene de rezistență pe plasmide de diferite dimensiuni, la tulpini de *S. pseudintermedius* sau la CoNS-UK izolați odată cu acestea are importanță dat fiind faptul că ele pot fi cu ușurință transmise de la o tulpină la alta sau chiar de la o specie bacteriană la alta, după cum se întâmplă și pentru alte gene cunoscute, cum ar fi *mecA* (Gomez-Sanz, 2014).

În urma testului pentru determinarea producției de biofilm utilizând plăci cu 96 de microgodeuri am obținut rezultate încurajatoare, în sensul unei slabe capacități de a produce biofilm a tulpinilor testate (Tabelul 22).

**Tabelul 22**

**Rezultatele obținute în urma testării pentru producerea de biofilm**

**Table 22**

**Results following biofilm production testing**

| /               | TULPINA |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Seria 1         | 1       | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Seria 2         | 11      | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Seria 3         | 21      | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Seria 4         | 31      | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Seria 5         | 41      | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Seria 6         | 51      | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 |
| produce biofilm |         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

|  |                                |
|--|--------------------------------|
|  | nu produce biofilm             |
|  | producător slab de biofilm     |
|  | producător moderat de biofilm  |
|  | producător puternic de biofilm |

Din grupul MSSP-RO am obținut 9 tulpini slab producătoare de biofilm; din grupul MSSP-UK, 7 slab producătoare și o una cu producție moderată de

biofilm; din grupul MRSP-UK, am obținut 3 slab producătoare iar din grupul CoNS-UK, una tulpină slab producătoare de biofilm.

Bardiau și col. (2013) a determinat că din 200 de tulpini de *S. pseudintermedius*, din care 20 MRSP, majoritatea erau producătoare puternice sau moderate de biofilm. Un rezultat asemănător obține Osland, în 2012, pe 23 de tulpini de MRSP.

DiCicco (2012) a testat 20 MRSP pentru determinarea producției de biofilm și găsește 15%, 35% și 50% din ele ca fiind producătoare puternice, moderate, respectiv slabe de biofilm.

În ceea ce privește capacitatea de a se adapta la concentrații diferite de clorhexidină, pe o perioadă mai lungă de timp, rezultatele obținute sunt optimiste. Din cele 10 tulpini incluse în studiu (3 MSSP-RO, 2 MSSP-UK, 3 MRSP-UK și 2 CoNS-UK), doar 4 au rezistat la o expunere de 7 zile la o concentrație echivalentă cu  $\frac{1}{2}$  MBC 24h. Din acestea, 3 și-au micșorat MBC iar una și-a dublat-o. După a doua săptămână de expunere și încă 7 zile de repaos, doar tulpina cu MBC dublat a mai manifestat creștere bacteriană, iar MBC determinat la această dată revenise la valoarea inițială (Tabelul 23). Aceasta tulpină este un *S. epidermidis* ce posedă gena *qac A/B*. Genele ce oferă rezistență față de antiseptice pot fi prezente în stare inactivă, nefiind capabile de a oferi protecție.

**Tabelul 23**

**Rezultatele obținute în urma testării posibilității unor tulpini bacteriene de a se adapta la clorhexidină**

**Table 23**

**Results following adaptability testing for increasing concentrations of chlorhexidine**

|         | Nr. | MBC<br>30min | MBC<br>24h - 1. | expunere | MBC<br>24h - 2. | expunere  | 7 zile<br>MHB | MBC<br>24h - 3. |
|---------|-----|--------------|-----------------|----------|-----------------|-----------|---------------|-----------------|
| MSSP-RO | 1   | 32 ug/ml     | 8ug/ml          | 4ug/ml   | 0.5ug/ml        | 0.25ug/ml |               | NG              |
|         | 2   | 16ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | NG              |           |               |                 |
|         | 3   | 16ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | NG              |           |               |                 |
| MSSP-UK | 4   | 16ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | NG              |           |               |                 |
|         | 5   | 32ug/ml      | 8ug/ml          | 4ug/ml   | NG              |           |               |                 |
| MRSP-UK | 6   | 16ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | 1ug/ml          | 0.5ug/ml  |               | NG              |
|         | 7   | 32ug/ml      | 8ug/ml          | 4ug/ml   | NG              |           |               |                 |
|         | 8   | 32ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | 0.5ug/ml        | 0.25ug/ml |               | NG              |
| CoNS    | 9   | 32ug/ml      | 1ug/ml          | 0.5ug/ml | 4ug/ml          | 2ug/ml    |               | 1 ug/ml         |
|         | 10  | 32ug/ml      | 2ug/ml          | 1ug/ml   | NG              |           |               |                 |

Tratamentul pentru dermatita atopică la câine, în România, presupune administrarea de antibiotice doar atunci când aceasta se asociază cu piodermită. Altfel, se recomandă tratamente



Fondul Social European  
POSDRU 2007-2013



Instrumente Structurale  
2007-2013



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI  
CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE



topice cu antiseptice, de cele mai multe ori fiind utilizate șampoanele cu clorhexidină. Unii medici recomandă și gelurile sau unguentele cu acid fusidic. Având în vedere această abordare terapeutică putem surprinde importanța datelor extrase din acest studiu, în special referitoare la rezistența față de anumite substanțe. Există pe de-o parte riscul ca un astfel de tratament să nu dea nici un rezultat sau, mai rău, să agraveze evoluția bolii selectând tulpini rezistente. De asemenea, trebuie avut în vedere și faptul că unele tulpini de *S. pseudintermedius* pot fi foarte virulente și pot deci provoca agravarea bolii chiar în lipsa unor gene de rezistență la substanțe antimicrobiene.



## Concluzii

1. Tiparele de rezistență la tulpinile de *S. pseudintermedius* variază în funcție de substanțele antimicrobiene utilizate în tratamentul diverselor afecțiuni la câine.
2. Tulpinile de *S. pseudintermedius* originare din România prezintă gene de virulență ce pot determina leziuni grave în cazul unei piodermite.
3. Lipsa unor producători moderați și puternici de biofilm printre tulpinile bacteriene analizate crește perspectivele de tratament în situația unor infecții cu acestea.
4. Adaptabilitatea scăzută la expunerea în timp la doze de clorhexidină permite utilizarea acesteia cu succes în tratamentul topic, în pofida prezenței genelor de rezistență la antiseptice.
5. Sensibilitatea față de enrofloxacină manifestată de majoritatea tulpinilor permite utilizarea acesteia în dermatite, de preferat ca ultimă opțiune.
6. Ca urmare a utilizării pe scară largă a antisepticelor atât pentru dezinfecția suprafețelor cât și pentru tratament topic, se poate observa apariția genelor de rezistență față de acestea, fapt cu atât mai important cu cât genele identificate în acest studiu se localizează în plasmide și nu cromozomial.

## CAPITOLUL XV

### Tratamentul simptomatic în dermatita atopică la câine

#### CHAPTER XV

#### Symptomatic treatment in canine atopic dermatitis

Din cei 140 de câini diagnosticați cu dermatită atopică, 104 au fost tratați conform unei scheme terapeutice adaptate fiecărui pacient în parte. 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.

Toți pacienții au primit prednison, comprimate de 5mg. Doza de atac 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. La majoritatea pacienților, s-a început cu 0.5 mg/kg pe zi timp de 7 zile. 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 (Tabelul 24). Literatura recomandă ca doză de atac 0.5-1 mg/kg, cu reducerea ei până la minimul eficient după remiterea semnelor clinice (Koch, 2012). Alți autori sugerează ca terapia cu glucocorticoizi să fie limitată la 0.5 mg/kg, maxim 7 zile, iar apoi 1 mg/kg o zi da și una nu (EOD – *every other day*) (Carlotti, 2006).

**Tabelul 24**

**Schemele de tratament utilizate pentru prednison, adaptate în funcție de pacient**

**Table 24**

**Treatment charts for prednison, adapted for different types of patients**

| Doza    | Schema 1          | Schema 2          | Schema 3          | Schema 4   |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Săpt. 1 | 0.75 mg/kg        | 0.5 mg/kg         | 0.5 mg/kg         | 0.5 mg/kg  |
| Săpt. 2 | 0.5 mg/kg         | 0.5 mg/kg         | 0.5 mg/kg         | 0.25 mg/kg |
| Săpt. 3 | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg |
| Săpt. 4 | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg        | 0.12 mg/kg |
| Săpt. 5 | 0.25 mg/kg        | 0.25 mg/kg<br>EOD | 0.12 mg/kg        | 0.12 mg/kg |
| Săpt. 6 | 0.25 mg/kg<br>EOD | 0.25 mg/kg<br>EOD | 0.12 mg/kg        | -          |
| Săpt. 7 | 0.25 mg/kg<br>EOD | -                 | 0.12 mg/kg<br>EOD | -          |

La pacienții care au revenit la timp pentru recontrol, și în funcție de evoluția bolii, tratamentul a fost continuat pentru încă 1-4 săptămâni. La aceste cazuri doza a fost din nou înjumătățită timp de 7 zile, iar apoi administrată odată la 2 zile timp de 2-4 săptămâni.

Unii autori au preferat să utilizeze metilprednisolonul, care a prezentat o eficacitate de 67% dar a crescut predispoziția pacienților la infecții asociate (Steffan, 2003).

Din pacienții care au intrat în acest studiu, 21% au primit schema inițială pe 2-3 săptămâni dar nu au mai revenit la recontrol pentru evaluarea răspunsului terapeutic, reformularea dozei, continuarea sau adaptarea tratamentului. Singurele efecte adverse observate au fost poliuria, polidipsia și ocazional polifagia. Gadeyne (2014) menționează ca efecte adverse apărute în urma unui tratament cu prednisolon creșterea fosfatazei alcaline până la de 25 de ori limita superioară, creșterea ușoară a albuminelor peste limita maximă și a colesterolului.

Glucocorticoizii cu acțiune de scurtă durată (prednison, prednisolon, metilprednisolon) sunt recomandați pentru tratamentele de lungă durată sau administrări repetate (reacutizări). Eficiența lor poate varia în funcție de individ, sezon, încărcătură alergenică și bolile asociate, precum piodermita sau malassezioza (Scott, 2001).

Olivry (2003) menționează că din 40 de studii, doar 6 confirmă glucocorticoizii cu administrare orală ca opțiune de tratament în dermatita atopică, cu rezultate foarte bune totuși: reducerea leziunilor cu 45-83%, a pruritului cu 33-81%. Dintre prednison, prednisolon și metilprednisolon, autorul îl menționează pe primul ca fiind cea mai ieftină opțiune terapeutică, motiv pentru care și noi l-am ales pentru tratament.

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: clemastină, cetirizină, desloratadină. Analizând mai multe studii, Olivry și col. (2003, 2015) concluzionează că dintre clemastină și loratadină, prima este mai eficientă, demonstrând un efect antipruritic de până la 30%, susținut în timp, cu efecte adverse minime. În total, 102 pacienți au primit combinația corticoizi - antihistaminice. Dintre aceștia 68.6% au primit 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. Scott (2001) menționează faptul că cetirizina are efect mai ales în sensul blocării reacțiilor întârziate provocate de interacțiunea alergenilor cu sistemului imun, cu reducerea influxului de eozinofile în zona afectată.

**Dozele de antihistaminice recomandate de literatură (Scott, 2001)**

Table 25

**Antihistamine dosage (Scott, 2001)**

|   |            |                |      |
|---|------------|----------------|------|
| 1 | Clemastină | 0.05-0.1 mg/kg | q12h |
| 2 | Cetirizină | 1 mg/kg        | q24h |
| 3 | Loratadină | 0.5 mg/kg      | q24h |

Dozele utilizate au fost cele recomandate de literatură, la fel și perioada de administrare, mai puțin pentru clemastină, unde distanța dintre doze a fost de 24 h (Tabelul 25). De asemenea, literatura atrage atenția asupra faptului că dozele mai mici de 0.5 mg/kg, la câine, pot avea biodisponibilitate scăzută în cazul administrării orale (Koch, 2012). Totuși, noi nu am observat acest aspect la pacienții noștri. Dozele de antihistaminice au fost înjumătățite după 1-2 săptămâni de tratament. S-a încercat menținerea unei doze constante de antihistaminic pe perioada de reducere a corticoizilor și invers, reducerea dozei de antihistaminic pe perioada cu doză constantă de corticoizi. Scopul urmărit a fost acela de a permite obișnuirea organismului cu o anumită doză și evitarea revenirii pruritului.

Toți pacienții au răspuns pozitiv la aplicarea uneia din schemele pentru glucocorticoizi, cu reducerea pruritului în decurs de 1-2 zile de la prima doză, 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. Cetirizina are efecte slabe, s-a raportat o ameliorare a pruritului de 18% în urma folosirii acesteia (Cook, 2004), iar unii autori o consideră inefficientă (Baumer, 2011, Carlotti, 2006).

Administrarea doar de medicație antihistaminică nu a oferit rezultate bune, permițând cel mult reducerea pruritului cu maxim 30%, doar în cazul clemastinei. Răspunsul terapeutic mai bun obținut în urma administrării acestui antihistaminic a determinat utilizarea lui la un număr mai mare de pacienți decât în cazul celorlalte. Nu au fost observate efecte adverse consecutiv administrării de antihistaminice.

În cazul utilizării oricăreia din schemele de tratament prezentate, s-a preferat menținerea unei doze mai ridicate de antihistaminic în favoarea reducerii pe cât posibil a celei de glucocorticoizi (Tabelul 26). Am realizat acest lucru deoarece efectele adverse sunt mai severe pentru acestea din urmă și apar mai repede. Această asociere medicamentoasă a mai fost

confirmată și de alți autori, printre care Thomas (2005), care raportează un răspuns terapeutic excelent la toți pacienții tratați cu prednisolon și antihistaminice. De asemenea, recomandă pentru prednison o schemă asemănătoare cu cea folosită de noi: 0.5 mg/kg/zi 7 zile, 0.25 mg/kg/zi 7 zile, 0.25 mg/kg EOD.

**Tabelul 26**

**Scheme săptămânale de tratament utilizate pentru combinația glucocorticoizi-antihistaminice (clemastină)**

**Table 26**

**Weekly treatment charts for the glucocorticoid-antihistamines combination (clemastine)**

|            | <b>Schema 1 - GC</b> | <b>Clemast</b> | <b>Schema 2- GC</b> | <b>Clemast</b> | <b>Schema 3- GC</b> | <b>Clemast</b> | <b>Schema 4- GC</b> | <b>Clemast</b> |
|------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
| <b>S 1</b> | 0.75 mg/kg           | 0.1 mg/kg      | 0.5 mg/kg           | 0.1 mg/kg      | 0.5 mg/kg           | 0.1 mg/kg      | 0.5 mg/kg           | 0.1 mg/kg      |
| <b>S 2</b> | 0.5 mg/kg            | 0.1 mg/kg      | 0.5 mg/kg           | 0.1 mg/kg      | 0.5 mg/kg           | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg          | 0.05 mg/kg     |
| <b>S 3</b> | 0.25 mg/kg           | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg          | 0.1 mg/kg      | 0.25 mg/kg          | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg          | 0.05 mg/kg     |
| <b>S 4</b> | 0.25 mg/kg           | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg          | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg          | 0.05 mg/kg     | 0.12 mg/kg          | 0.05 mg/kg     |
| <b>S 5</b> | 0.25 mg/kg           | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg EOD      | 0.05 mg/kg     | 0.12 mg/kg          | 0.05 mg/kg     | 0.12 mg/kg          | 0.025 mg/kg    |
| <b>S 6</b> | 0.25 mg/kg EOD       | 0.05 mg/kg     | 0.25 mg/kg EOD      | 0.05 mg/kg     | 0.12 mg/kg          | 0.025 mg/kg    | -                   | 0.025 mg/kg    |
| <b>S 7</b> | 0.25 mg/kg EOD       | 0.025 mg/kg    | -                   | 0.025 mg/kg    | 0.12 mg/kg EOD      | 0.025 mg/kg    | -                   | 0.025 mg/kg    |

Adițional tratamentului antipruriginos s-a intervenit cu șampoane medicamentate, la majoritatea pacienților fiind cu clorhexidină 4%. Acesta a contribuit semnificativ la reducerea pruritului prin îndepărtarea încărcăturii bacteriene și levurice, a crustelor, prafului celulelor moarte și particulelor de alergeni (Scott, 2001; Borio, 2015). S-a recomandat pentru început aplicarea unei băi pe săptămână, timp de 2-3 săptămâni, în funcție de starea pacientului și de răspunsul terapeutic. S-a continuat cu o baie odată la 3-4 săptămâni până la vindecare. S-a insistat pentru respectarea timpului de contact de 10 min al spumei cu pielea, pentru obținerea unui efect cid, dependent de timp, cât mai mare. Clorhexidina digluconat are avantajul că acționează și după clătire și nu usucă pielea la fel ca alte produse similare (Koch, 2012).

La 2 pacienți s-a optat pentru un șampon ce conținea atât clorhexidină cât și nitrat de miconazol (Malaseb), cu scopul de a combate suprainfecția cu *Malassezia spp.*. Pentru unii câini s-a recomandat efectuarea unei îmbăieri odată la 2 zile, atunci când s-a constatat supraîncărcare bacteriană sau piodermită superficială. Aceasta a fost considerată o opțiune față de inițierea imediată a terapiei cu antibiotice pe cale generală. Doar în cazul unui răspuns terapeutic slab s-a intervenit cu substanțe antimicrobiene cu administrare sistemică, și numai după efectuarea unui test de sensibilitate. În total, 56.7% din pacienții tratați au primit ca recomandare îmbăierea cu șampon cu clorhexidină 4%. Recomandările de utilizare au fost formulate conform celor prevăzute în literatura de specialitate (Koch, 2012).

Pentru a înlătura posibilitatea existenței unei alergii la saliva de purice, chiar și în cazul în care nu s-au observat paraziți sau excremente, dar și pentru a exclude alte ectoparazitoze, la 37.5% din pacienți s-a recomandat efectuarea unei deparazitări externe. În acest scop au fost utilizate 5 produse cu următoarele combinații de substanțe: fipronil, selamectină imidacloprid+permetrină, imidacloprid+moxidectin, afoxolan. Dintre pacienții care au fost deparazitați 10.2% au primit combinația imidacloprid+permetrină, 51.2% imidacloprid+moxidectin, 23% selamectină, 10,2% afoxolan și 5% fipronil. La câinii ce nu fuseseră deparazitați în termen și pentru care s-a recomandat îmbăierea încă de la începutul tratamentului, s-a optat pentru un antiparazitar extern cu administrare orală, sub formă de comprimate masticabile, pe bază de afoxolan. Acesta a permis îmbăierea cu păstrarea efectului antiparazitar într-o măsură mai mare decât antiparazitarele externe cu aplicare topică. Se recomandă întotdeauna, chiar înainte de a stabili diagnosticul definitiv de atopie, efectuarea unei deparazitări externe eficiente, având în vedere următoarele: alergia la saliva de purice poate fi declanșată de un număr redus de pișcături ce determină o reacție exagerată, puricii și chiar excrementele acestora pot fi deci prezenți fără a fi observați de către examinator sau proprietar. De asemenea, în cazul râiei sarcoptice, aproximativ 50% din cazuri nu sunt identificate prin raclat (Scott, 2001; Jasmin, 2011).

Schema terapeutică a fost completată cu acizi grași esențiali, vitamine și minerale cu scopul de a stimula regenerarea barierei cutanate, a integrității stratului cornos, a filmului lipidic și învelișului pilos, pentru normalizarea secreției glandelor sebacee, reducerea producției de molecule pro-inflamatoare de la nivelul pielii și creșterea secreției de peptide cu rol antimicrobian (Olivry, 2001).

În acest scop au fost utilizate 3 produse cu administrare orală și un produs cu administrare locală.

**Produsul 1:** esență de ulei de rozmarin, levănțică, melaleuca, cedru, oregano, ulei din boabe de canepă și extract din planta *Azadirachta indica*, agenți de calmare și purificare, vitamina E, vector de bio-difuzare;

**Produsul 2:** ulei de somon ca sursă naturală de acizi grași omega 3 și 6 (acid elicosapentanoic (EPA) 8.90 %, acid docosahexanoic (DHA) 11.14 %, acid gama-linolenic (GLA) 0.1 %);

**Produsul 3:** fosfat dicalcic anhidric, drojdii și produse similare, proteine animaliere transformate (ficat de porc), lecitină brută, stearat de Ca, vitamina A 520000 UI/kg, vitamina E 9590 UI/kg, vitamina B2 520 mg/kg, pantotenat de calciu 4800 mg/kg, vitamina, B6 260 mg/kg, vitamina PP 5230 mg/kg, biotină 220 mg/kg, zinc (sub formă de sulfat de zinc monohidrat) 5300 mg/kg, iod (iodură de Ca) 110 mg/kg, cupru (sub formă de sulfat de cupru pentahidrat) 50 mg/kg;

**Produsul 4:** ulei de pește (sursă de acizi grași Omega-3) 145mg, ulei presat la rece din *Limba mielului* (*Borago officinalis*) (sursă de acizi grași Omega-6) 145mg, zinc 8 mg, vitamina B1 0,23mg, vitamina B2 0,575mg, vitamina B6 0,253mg, vitamina B12 5,75μg, biotina 1,15mg.

Din cei 104 pacienți tratați, 98% au primit unul din aceste produse: 12.7% produsul 2, 64.7% produsul 3, 17.6% produsul 4 și 4.5% produsul 1, acesta din urmă fiind cu aplicare topică. Efecte adverse au fost observate în cazul produsului 4 (fecale moi) și produsului 1 (eritem la locul de aplicare și în zona de difuzie, prurit). Dincolo de reacțiile cutanate negative observate la unii pacienți, produsele pe bază de uleiuri, ceramide, acizi grași esențiali și colesterol pot contribui semnificativ la restructurarea epidermului, pornind chiar de la nivelul straturilor nucleate, unde unii autori au observat creșterea densității ca urmare a unui număr mai mare de lipide lamelare (Piekutowska, 2008).

Efectele cele mai bune au fost observate în cazul utilizării produsului 3, cel mai probabil din cauza cantității mari de zinc și prezenței iodului, dar și a combinației echilibrate de vitamine și minerale (Takahashi, 2007). De asemenea, proprietarul unui pacient a observat ameliorarea simptomelor atunci când câinele a consumat miez de nucă (*Juglans regia L.*) o perioadă de 1-2 luni. Nu s-au observat efecte adverse în cazul acestui supliment.

La 13.4% din pacienții tratați li s-a administrat și vitamina D<sub>3</sub>, sub formă de picături, oral. Aceasta a fost administrată atât simplă cât și în combinația AD<sub>3</sub>E buvabilă. La 2 pacienți s-a constatat ameliorarea simptomelor doar prin administrarea de clemastină timp de 7 zile și a suplimentelor vitamino-minerale împreună cu vitamina D<sub>3</sub> timp de o lună. Nu au fost observate efecte adverse în urma administrării vitaminei D<sub>3</sub>. S-a recomandat adăugarea acesteia fie în apa de băut, fie chiar în hrană.

Vitamina D prezintă anumite funcții în organism, pe lângă cele ce au legătură cu metabolismul calciului și fosforului, precum stimularea producției de cathelicidine (peptide antimicrobiene) la nivelul keratinocitelor și monocitelor, mai ales în pielea atopică lezionată (Hata și col., 2008; Samochocki și col., 2013). De asemenea, stimulează sinteza unor proteine, cum ar fi filagrina (Samochocki și col., 2013). Se pare că transformarea 25(OH)D în 1.25(OH)D, aceasta fiind cea mai ușor asimilabilă formă, este stimulată de prezența leziunilor cutanate, determinate mecanic sau prin infecții (Hata și col., 2008; Kovalik și col., 2011). Astfel, carența în vitamina D este asociată cu reacutizările de iarnă în dermatita atopică (Samochocki și col., 2013) iar odată cu suplimentarea acesteia se poate observa ameliorarea simptomelor, împreună cu reducerea incidenței suprainfecțiilor (Hata și col., 2008; Samochocki și col., 2013). În astfel de cazuri se poate observa o creștere ușoară în concentrația serică de 25(OH)D, dar și o ușoară scădere a calcemiei (Kovalik și col., 2011).

Pentru pacienții cu otită s-au utilizat 4 produse:

**O1:** nitrat de miconazol 23 mg, sulfat de polimixină B 0.5293 mg (5000 UI), acetat de prednisolon 5 mg;

**O2:** nitrat de miconazol 23 mg, sulfat de polimixină B 5500 UI, acetat de prednisolon 5 mg, benzoat de benzil 100 mg;

**O3:** neomicină sulfat 5000 UI, polimixină B sulfat 10 000 UI, lidocaină hidroclorică 40 mg, sulfiram 50 mg, dexametazonă 1 mg;

**O4:** ciprofloxacina clorhidrat 0.3%.

Din cei 104 câini incluși în acest studiu, 28.8% au fost tratați pentru otită: 20.2% cu O1, 1.9% cu O2, 4.8% cu O3 și 1.9% cu O4. Toate produsele utilizate au fost eficiente. Totuși, dat fiind faptul că O1 a fost cel mai utilizat de către proprietari, atât consecutiv recomandării primite la consultație cât și anterior acesteia, și având în vedere că utilizarea a fost repetitivă la pacienții cu otită externă recidivantă, la aceștia s-a înregistrat o lipsă de răspuns terapeutic după 2-3 utilizări. În astfel de cazuri, sau chiar când s-a constatat ineficiența produsului ales, s-a efectuat un examen microbiologic urmat de antibiogramă.

Pentru asigurarea protecției hepatice s-au utilizat 3 produse:

**P1:** extract de armurariu (*Silybum marianum*) 80%; silimarină flavonoidă activă - 100 mg , vitamina B1 - 5 mg, vitamina B2 - 5 mg, vitamina B6 - 5 mg, pantotenat de calciu - 10 mg, inozitol - 20 mg, colina - 20 mg, DL-metionina - 20 mg, vitamina B12 – 10 µg, acid alfa-lipoic (acid tiotic) - 5 mg;

**P2:** fosfolipide (din soia): fosfatidilocolin 150 mg, ornitină-L-aspartat-L 150 mg;

**P3:** *Capparis spinosa* 65mg, *Cichorium intybus* 65mg, *Mandur bhasma* 33 mg, *Solanum nigrum* 32 mg, *Terminalia arjuna* 32 mg, *Cassia occidentalis* 16 mg, *Achillea millefolium* 16 mg, *Tamarix gallica* 16 mg.

În total, 18.2% din pacienții tratați au primit P1, 9.6% au primit P2 și 15.3% au primit P3. Cele mai bune rezultate au fost observate în urma administrării produsului P1, care prezintă și cea mai echilibrată și bogată formulă. Nu au fost observate efecte adverse în urma administrării vreunui din produse. Având în vedere faptul că antihistaminicele și glucocorticoizii au metabolizare hepatică s-a considerat necesară utilizarea unor hepatoprotectoare, mai ales în cazul schemelor terapeutice care presupuneau mai mult de 3-4 săptămâni. Alte cazuri ce au impus utilizarea acestora au fost cele care necesitau pe lângă medicația antialergică și antiparazitare externe, antibiotice sau antifungice. Este foarte posibil ca ingredientele din compoziția acestor suplimente să contribuie și ele într-o oarecare măsură la regenerarea epidermului și la normalizarea răspunsului imun.

La 19.2% din pacienți s-a introdus în schema terapeutică și un probiotic. Au fost utilizate două produse comerciale iar la cazurile ce nu necesitau aceste suplimente în mod expres, s-a optat pentru introducerea în alimentație a iaurturilor naturale simple cu tulpini probiotice adăugate. Administrarea acestui tip de suplimente alimentare s-a considerat necesară pentru câinii cu suspiciune de dermatită atopică indusă alimentară, pentru cei care urmau să schimbe o dietă sau pentru cei cu probleme digestive. Efectul benefic al probioticelor rămâne deocamdată un obiect de studiu, dar există rezultate în acest sens, mai ales în cazul atopiei indusă de IgE și în cazul administrării în sens preventiv, mai degrabă decât curativ (Kalliomaki și col., 2001; Hacini-Rachinel, 2012).

Pentru 3.8% din pacienți s-a considerat necesară introducerea în tratament a unor produse protectoare pentru sistemul urinar:

**U1:** 17 mg PAC/tabletă, extract standardizat de merișor (*Vaccinium macrocarpon*);

**U2:** uleiuri și grăsimi vegetale, cereale, zahăr, DL-metionină.

Chiar dacă nu au fost observate, infecțiile urinare pot să apară cu frecvență crescută la pacienții care urmează un tratament cu corticoizi sistemici timp mai îndelungat, mai ales la femele (Scott, 2001).

Pentru 65% din pacienții tratați s-a hotărât schimbarea dietei alimentare fie cu un regim monoproteic fie cu unul hipoalergenic. Toți câinii primeau hrană comercială (în majoritate bazată pe carne de pui) și 55.7% din ei și hrană gătită (pui, vită, porc, resturi alimentare, pâine, orez, cartofi, fructe, dulciuri etc). Dermatita atopică poate fi declanșată în primă instanță dar și

reacutizată de alergenii alimentari (*food induced atopic dermatitis* - FIAD), pe lângă cei aerogeni.

Au existat și pacienți care au fost trecuți direct pe dietă alimentară fără tratament antialergic și care ulterior au fost diagnosticați cu dermatită alergică alimentară, dar ei nu fac obiectul acestei discuții.

Cei 104 câini au fost diagnosticați cu dermatită atopică, FIAD sau NFIAD (*non-food induced atopic dermatitis*) și indiferent de tipul de alergen incriminat s-a optat pentru completarea tratamentului antialergic cu dietă alimentară cu scopul de a reduce încărcătura alergică totală. Unii proprietari au optat pentru pregătirea acesteia în casă, acest lucru având avantajul că toate ingredientele adăugate sunt cunoscute și controlate atât cantitativ cât și calitativ. Tot astfel se pot evita aditivii alimentari, antioxidanții, aromele etc.

Efectele benefice ale dietei în dermatita atopică încep să fie recunoscute, dar ele par să fie mai evidente în cazul utilizării unei formule comerciale echilibrate, bogate în acizi grași esențiali. Un studiu care a analizat diferențele apărute între administrarea unei diete gătite și a uneia comerciale, bazate pe aceleași alimente de bază (pește și cartof) a ajuns la concluzia că cea din urmă, datorită suplimentelor de acizi grași esențiali din compoziție, a dat rezultate mai bune, contribuind semnificativ la ameliorarea simptomatologiei (Bensignor, 2008).

Având în vedere faptul că majoritatea rețetelor comerciale au ca sursă de proteine carnea de pui, la fel ca și hrana gătită de proprietari, am considerat că dieta recomandată ar trebui să conțină o altă sursă proteică sau, eventual, să fie exclusiv vegetală. Majoritatea dietelor hipoalergenice sunt pe bază de miel sau pește, de obicei în combinație cu orez sau cartof. Totuși, dacă se optează pentru un regim monoproteic, orice tip de proteină animală poate fi utilizată atâta timp cât pacientul nu a mai luat contact cu aceasta.

La o prima vedere, există o gamă largă și foarte variată de regimuri alimentare pentru alergii sau probleme cutanate. Totuși, o privire mai atentă asupra ingredientelor acestora a arătat că majoritatea nu sunt monoproteice ci conțin, pe lângă sursa proteică indicată pe pachet, și altele ascunse. Un factor important ce trebuie considerat atunci când alegem o dietă hipoalergică este dacă aceasta este sau nu suplimentată cu acizi grași esențiali, aceștia contribuind semnificativ la refacerea pielii și la modularea răspunsului imun (Saevik, 2004; Mueller, 2004).

Am analizat 12 formule comerciale hipoalergenice și am constatat că:

- unele sunt bazate pe carne de pui la fel ca regimurile obișnuite;

- unele care au ca bază proteică miel sau pește, conțin și ouă, proteină de pui, ficat de pui, grăsime de pasăre, ceea ce le face la fel de alergene ca și dietele obișnuite, întrucât nu cantitatea de proteină contează, ci tipul;
- grăsimile animale, prezente în majoritatea dietelor, pot conține urme de proteine animale, având potențial alergen;
- proteinele animale hidrolizate păstrează încă un potențial alergen latent, putând acționa ca haptene;
- unele diete conțin carne de midie, cu potențial alergen ridicat.

După analizarea acestor diete (Tabelul 27) s-a ajuns la concluzia că un regim hipoalergen trebuie ales numai după consultarea atentă a listei de ingrediente și nu doar după recomandarea producătorului.

**Tabelul 27**

**Ingredientele prezente în cele 12 diete comerciale utilizate**

**Table 27**

**Formulas for 12 hypoallergenic commercial diets**

| Dietă | Ingrediente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | orez, proteine deshidratate de rață, grăsimi animale, proteine hidrolizate din carne de pui, ulei vegetal, celuloză pudră, ulei de pește, sare, clorură de potasiu, DL-metionină, carbonat de calciu, taurină, citrat de potasiu, vitamina A (9900 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (410 IE/kg), vitamina E (600 mg/kg), vitamina C (70 mg/kg), beta-caroten (1.5 mg/kg)                                                                    |
| 2     | amidon de porumb, ficat de pui hidrolizat, celuloză, minerale, ulei vegetal, grăsimi animale, vitamine, DL-metionină, oligoelemente, L-tryptofan, taurină, beta-caroten, vitamina D <sub>3</sub> (1,710 IE/kg), fier (367 mg/kg), iod (9,5 mg/kg), cupru (46,6 v), mangan (16,2 mg/kg), zinc (234 mg/kg). Conservare naturală cu diverși tocoferoli și acid citric.                                                                        |
| 3     | tapioca, carne deshidratată de rață, proteine hidrolizate de pasăre, fibre vegetale, grăsimi animale, pulpă de sfeclă, ulei de pește, ulei de soia, coji și semințe <i>Psyllium</i> , minerale, fructo-oligo-zaharide, extract de gălbenele (sursă de luteină), vitamina A: 25000 IU, vitamina D <sub>3</sub> : 800 IU, E1 (fier): 41 mg, E2 (iod): 2.8 mg, E4 (cupru): 10 mg, E5 (mangan): 54 mg, E6 (zinc): 203 mg, E8 (seleniu): 0.1 mg |
| 4     | orez, soia (hidrolizată), grăsimi animale, minerale, ficat de pui (hidrolizat), pulpă de sfeclă, ulei de soia, fucto-oligozaharide, ulei de pește, ulei de limba-mielului, petale uscate de tagetes (sursă de luteină), vitamina A: 24800 IE, vitamina D <sub>3</sub> : 800 IE, E1 (fier): 40 mg, E2 (iod): 3 mg, E4 (cupru): 11 mg, E5 (mangan): 53 mg, E6 (zinc): 202 mg                                                                 |

| Continuare Tabel 27 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                   | fulgi de cartofi, amidon de mazăre, ulei de floarea-soarelui, proteine din cartofi, drojdie, proteine de mazăre, proteine vegetale (hidrolizate), pulpă de sfeclă roșie, tescovină de mere (3 %), fosfat-calciu-sodiu, carbonat de calciu, cicoare pudră (0,3 %), clorură de sodiu, oxid de magneziu, pudră de sfeclă roșie (0,1 %), verdețuri și fructe (zmeură, frunze de mentă, pătrunjel, mușetel, măceșe, rădăcină de lemn dulce, aronia, schinduf, afine, gălbenele, fenicul) (0,1 %), alge uscate (0,05 %), vitamina A (12000 I.E.), vitamina D <sub>3</sub> (1200 I.E.), vitamina E (130 mg), vitamina B1 (10 mg), vitamina B2 (15 mg), vitamina B6 (15 mg), vitamina B12 (70 mcg), niacină (60 mg), acid pantotenic (40 mg), acid folic (4 mg), biotină (600 mcg), fier (180 mg), zinc (220 mg), mangan (16 mg), cupru (20 mg), iod (2,0 mg), seleniu (0,3 mg)                                                                     |
| 6                   | carne deshidratată de pui și curcan, miel (14%), grăsimi animale, pulpă uscată de sfeclă (2,6%), proteine animale hidrolizate, orez (14%), ouă uscate, făină de pește, clorură de potasiu, clorură de sodiu, carbonat de calciu, hexametafosfat de sodiu, fructo-oligo-zaharide (0,26%), ulei de pește, porumb, făină de sorg, orz, vitamina A (41.778 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (1.386 IE/kg), vitamina E (232 mg/kg), beta-caroten (4,6 mg/kg), sulfat de cupru pentahidrat (43 mg/kg), iodat de potasiu (3,1 mg/kg), sulfat de fier monohidrat (575 mg/kg), sulfat de mangan-monohidrat (43 mg/kg), oxid de mangan (31 mg/kg), oxid de zinc (200 mg/kg)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7                   | orez (min. 37.5 %), carne de miel (min. 20.0 %), orz, grăsimi animale, gluten din orez, proteine din cartofi, pulpă de sfeclă (dezaharisită), ouă întregi (uscate), semințe de in, carne hidrolizată, mazăre, fibre de celuloză, drojdie (uscată), clorură de sodiu, clorură de potasiu, făină din carne de midie (min. 0.1%), pulbere de cicoare, vitamina A (12.000 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (1.200 IE/kg), vitamina E (70 mg/kg), vitamina B1 (10 mg/kg), vitamina B2 (10 mg/kg), vitamina B6 (6 mg/kg), vitamina B12 (30 mcg/kg), biotină (250 mcg/kg), acid pantotenic (20 mg/kg), niacină (40 mg/kg), acid folic (2 mg/kg), vitamina K (1 mg/kg), vitamina C (70 mg/kg), clorură de colină (1.650 mg/kg), fier (145 mg/kg), zinc (oxid de zinc) (70 mg/kg), zinc (aminoacid-chelat de zinc, hidrat) (75 mg/kg), cupru (10 mg/kg), cobalt (0,2 mg/kg), mangan (20 mg/kg), iod (2 mg/kg), seleniu (selenit de sodiu) (0,2 mg/kg) |
| 8                   | carne deshidratată de miel (22%), carne proaspătă de miel (15%), linte verde, linte roșie, ficat de miel (5%), mere Okanagan întregi, grăsimi de pasăre (5%), mazăre verde, mazăre galbenă, ulei de rapiță, alge marine (sursă de DHA, EPA), fasole "Garbanzo", dovlecel, morcovi, rumen de miel (1,5%) măruntaie de miel (1,5%), ficat de miel liofilizat, alge marine, rădăcină de cicoare, ghimbir, frunze de mentă, roiniță, vitamina A (10.000 IE/kg), vitamina K2 (800 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (700 IE/kg), B3 (270 mg/kg), vitamina E (280 IE/kg), B1 (60 mg/kg), vitamina B12 (400 IE/kg), B2 (39 mg/kg), vitamina (85 mg/kg), colină (2.000 mg/kg), biotină (0,8 mg/kg), B6 (32 mg/kg), acid folic (2,5 mg/kg), B5 (34 mg/kg)                                                                                                                                                                                              |
| 9                   | făină din cartofi, făină de păstrăv (min. 12%), proteine de cartofi, mazăre, grăsimi de pasăre, pulpă de sfeclă (dezaharisită), fosfat dicalcic, proteine hidrolizate (vegetale), drojdie (uscată), ulei de pește, clorură de sodiu, glucozamină, sulfat de condroitină, cicoare pudră, vitamina A (12.000 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (1.200 IE/kg), vitamina E (70 mg/kg), zinc (oxid de zinc) (70 mg/kg), zinc (75 mg/kg), cupru (sulfat de cupru-(II)- pentahidrat) (10 mg/kg), iod (iodat de calciu anhidru) (2 mg/kg), seleniu (selenit de sodiu) (0,2 mg/kg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Continuare Tabel 27 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10                  | somon (14%), orez (14%), proteine deshidratate de somon, gluten de porumb, mălai de porumb, făină de soia, grăsimi animale, autolizat, pulpă uscată de sfeclă, ouă uscate, amidon de porumb, minerale, ulei de pește, rădăcină uscată de cicoare, ulei de soia, vitamina A (32.000 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (1.040 IE/kg), vitamina E (550 IE/kg), vitamina C (140 mg/kg), sulfat de fier monohidrat (270 mg/kg), iodat de calciu (3,5 mg/kg), sulfat de cupru pentahidrat (55 mg/kg), sulfat de mangan monohidrat (130 mg/kg), sulfat de zinc monohidrat (460 mg/kg), selenit de sodiu (0,32 mg/kg) |
| 11                  | somon (15%), grâu, porumb, proteine de pasăre deshidratate, șrot de porumb, gluten de grâu, grăsimi animale, sfeclă uscată, orez (4%), autolizat, minerale, propilenglicol, ouă uscate, malt, vitamina A (28.200 IE/kg), vitamina D <sub>3</sub> (920 IE/kg), vitamina E (610 IE/kg), vitamina C (220 mg/kg), sulfat de fier monohidrat (220 mg/kg), iodat de calciu anhidru (2,9 mg/kg), sulfat de cupru pentahidrat (45 mg/kg), sulfat de mangan monohidrat (90 mg/kg), sulfat de zinc monohidrat (380 mg/kg), selenit de sodiu (0,27 mg/kg)                                                              |
| 12                  | amidon de porumb, proteine hidrolizate de soia, minerale, ulei de cocos, zahăr, ulei de rapiță, ulei de soia, ulei de pește, vitamina A 30000 IU, vitamina D <sub>3</sub> 1000 IU, vitamina E 350 IU, sulfat feros monohidrat 245 mg, iodat de calciu anhidru 3.2 mg, sulfat de cupru pentahidrat 50 mg, sulfat de mangan monohidrat 100 mg, sulfat de zinc monohidrat 420 mg, selenit de sodiu 0.29 mg                                                                                                                                                                                                     |

În ceea ce privește rezultatele obținute, impunerea unei diete alimentare încă de la începutul tratamentului antialergic a permis reducerea dozelor de corticoizi și antihistaminice mai mult și mai repede, fără recidivarea semnelor clinice. Acest efect poate fi pus pe seama reducerii sumei de alergeni pe de-o parte, iar pe de altă parte prezenței în compoziția acestor diete a unor premixuri vitamino-minerale, suplimente de acizi grași esențiali și extracte de plante care contribuie semnificativ la restructurarea epidermului și a filmului lipidic cutanat, dar și la reducerea producției de factori pro-inflamatori. Prezența în lista de ingrediente a unor probiotice, substanțe cu rol în digestie sau hepatoprotector, determină îmbunătățirea absorbției intestinale și chiar o normalizare a reacției imunologice sau/și non-imunologice a tubului digestiv la anumite alimente.

Pentru pacienții care prezentau suprainfecție bacteriană (hipersensibilizare bacteriană, piodermită superficială) s-a recurs la antibioterapie numai după efectuarea unei antibiogramme. Substanțele antimicrobiene utilizate au fost: cefalexin, cefadroxil, cefovecin, cefpodoxim, enrofloxacin, amoxicilină+acid clavulanic, în dozele recomandate de literatură. În total, 17 pacienți au primit tratament antimicrobian, întotdeauna sub protecție hepatică și probiotică și cu utilizarea concomitentă a șampoanelor medicamentate. Tratamentul antimicrobian s-a făcut timp

de 4-5 săptămâni sau până la o săptămână după dispariția semnelor clinice, pentru prevenirea recidivelor.

Aproximativ 23% din pacienții consultați și tratați la Clinica Medicală a FMV Iași mai fuseseră consultați anterior și de către alți medici veterinari și primiseră tratamente diverse: glucocorticoizi injectabili, antihistaminice, antimicotice, antibiotice, diete alimentare, produse dermato-cosmetice, vaccinuri pentru *Microsporum spp.* etc. Din păcate, anamneza nu a putut oferi date exacte cu privire la tratamentul primit de fiecare animal în parte, perioada acestuia sau răspunsul terapeutic.

Consecutiv aplicării acestor principii de tratament s-a observat o îmbunătățire semnificativă a tabloului clinic la toți pacienții, cu diferențe în ceea ce privește timpul de vindecare și durata tratamentului, dependente de starea pacientului, răspunsul terapeutic și gradul de colaborare al proprietarului. S-a observat ameliorarea eritemului și a lichenificării (Fig. 198-201). Cea mai lentă progresie a fost observată în cazul alopeciei și a hiperpigmentării (Fig. 201-205). Reducerea semnificativă a pruritului a permis vindecarea zonelor cu escoriații și eroziuni (Fig. 206-215).



a

b

**Fig. 198, 199 Lichenificare și hiperpigmentare pe fața internă a conchiei auriculare la un câine WHWT cu atopie, anterior (a) tratamentului și după (b)**

**Pic. 198, 199 Lichenification and hyperpigmentation on the pinna in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)**

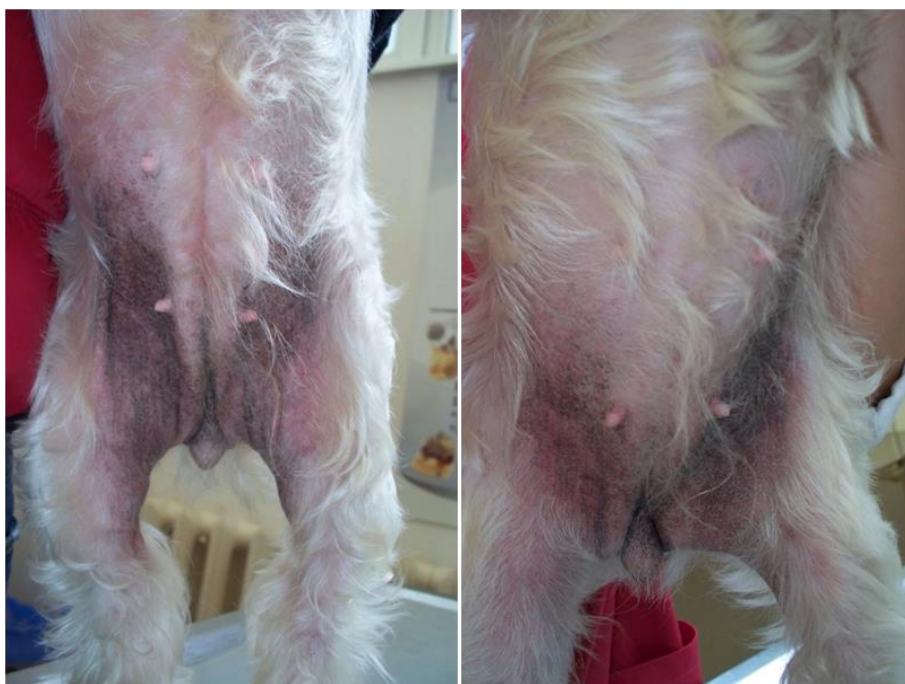


a

b

**Fig. 200, 201 Alopecie și lichenificare la nivelul lăbuțelor la un câine WHWT cu atopie, aspect anterior tratamentului (a) și la o lună după acesta (b)**

**Pic. 200, 201 Alopecia and lichenification on the paws in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)**



a

b

**Fig. 202, 203 Aspecte înainte (a) și după (b) tratament la un câine WHWT cu atopie**

**Pic. 202, 203 Clinical aspects in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)**



a

b

**Fig. 204, 205 Aspecte înainte (a) și după (b) tratament la un câine WHWT cu atopie cu afectarea regiunii perianale-subcodale**

**Pic. 204, 205 Lesions located on the perineum in an atopic WHWT before (a) and after treatment (b)**



**Fig. 206, 207, 208 Leziuni la nivelul membrelor la un câine Labrador cu atopie, înainte de tratament**

**Pic. 206, 207, 208 Lesions on the legs and paws of an atopic Labrador before treatment**



**Fig. 209, 210, 211 Aspecte de după tratament (o lună) la același pacient**

**Pic. 209, 210, 211 Clinical aspects in the same patient after treatment**



**Fig. 212 Aspecte clinice la un pacient cu atopie, înainte de tratament**

**Pic. 212 Clinical aspects in an atopic crossbreed before treatment**



**Fig. 213 Aspecte clinice la un pacient cu atopie, înainte de tratament**

**Pic. 213 Clinical aspects in an atopic crossbreed before treatment**



**Fig. 214, 215 Aspect clinice la același pacient, după o lună de tratament**

**Pic. 214, 215 Clinical aspects in an atopic crossbreed after treatment**

## Concluzii

1. Tratamentul cu glucocorticoizi de uz sistemic este o opțiune ieftină și eficientă pentru managementul dermatitei atopice. Asocierea antihistaminicelor permite reducerea dozei de corticoizi.
2. Efectele adverse atât ale corticoizilor cât și ale antihistaminicelor pot fi evitate într-o oarecare măsură prin adaptarea dozelor, a perioadelor de administrare, utilizarea unor scheme complexe de tratament în care să fie incluse și protectoare hepatice, probiotice, acizi grași esențiali.
3. Dieta alimentară hipoalergenică are efecte benefice asupra simptomatologiei din dermatita atopică.
4. Suplimentarea alimentației cu acizi grași esențiali, vitamine și minerale, împreună cu evitarea pe cât posibil a alergenilor (parazitari, alimentari, de mediu) permite amânarea reacutizărilor în dermatita atopică, obținerea unei simptomatologii mai blânde și posibilitatea unui control terapeutic mai eficient.
5. Dezechilibrele hormonale, în special la femele, pot declanșa episoade de atopie.
6. Suplimentarea cu vitamina D<sub>3</sub> permite regenerarea funcției imunitare a pielii și ameliorarea simptomatologiei în dermatita atopică.

## Concluzii generale

1. Dermatitele non-parazitare (alergice, bacteriene, micotice, endocrine) afectează circa 8.9% din câinii studiați.
2. Dermatita atopică însumează aproape 60% din cazurile de dermatită alergică la câine.
3. Populația de câini luată în studiu a fost reprezentată în majoritate de metiși, aceștia înregistrând și cele mai multe cazuri de atopie.
4. Reacțiile de hipersensibilizare de tip I pot indica un viitor pacient atopic, cu predispoziție la alergii diverse.
5. Majoritatea cazurilor de atopie au fost înregistrate în 2010, an cu un regim pluviometric excedentar.
6. Cea mai întâlnită rasă a fost Pekinez, cu 11.6% câini din care 8% au avut dermatite. Din câinii care sufereau de boli cutanate ai acestei rase, 33.3% aveau atopie, însumând 8.6% din totalul cazurilor de dermatită atopică.
7. Rasa West Highland White Terrier (Westie) a fost una dintre cele mai afectate de atopie dar și cu cele mai grave prezentări clinice. Cu un procentaj scăzut în populația luată în studiu, de doar 1.5%, a avut 40.5% indivizi cu probleme de piele din care 69.7% cu atopie. După metiși, WHWT a adunat cel mai mare procent de indivizi atopici din cazuistica acestei boli - 11.8%.
8. Rasa Bulldog a avut 19.3% câini cu afecțiuni cutanate din care 47.3% cu dermatită atopică. Din numărul total de pacienți atopici a ocupat doar 3.5%, o valoare destul de ridicată considerând faptul că reprezentarea rasei în populația generală a fost mică (1.4%).
9. Dermatita alergică la purici apare mai frecvent la animalele adulte, cu o distribuție aproximativ egală pe categoriile de vârstă selectate și mici vârful pentru câinii de 1-3 ani sau 5-8 ani.
10. Dermatita alergică alimentară apare mai frecvent la câinii tineri, cu alimentația în schimbare, la care organismul și sistemul imunitar încă se acomodează cu mediul.
11. Reacțiile alergice au fost mai frecvente la căței cu vârsta sub un an și pot fi puse pe seama procesului de maturizare prin care trece sistemul imunitar în această perioadă.
12. Intervalul de vârstă 1-3 ani a înregistrat cele mai multe cazuri de atopie la câine.
13. Există o prevalență crescută a numărului de cazuri de dermatită atopică la câinii din mediul urban ce stau preponderent în casă.

14. Se poate observa faptul că majoritatea pacienților au prezentat o formă incipientă de atopie (7% cu 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.
15. La cazurile luate în studiu, dermatita atopică a debutat în 60% din cazuri cu prurit și în 40% cu otită externă. În total 43.5% din câini au avut otită externă (de cele mai multe ori bilaterală).
16. Cele mai frecvente localizări lezionale întâlnite la câinii luați în studiu au fost: axilară, abdominală, zona de flexie a cotului, fața internă a coapselor, zona dorso-lombară și lombară, lăbuțele anterioare și posterioare.
17. Zona dorsală și cea dorso-lombară sunt afectate cu predilecție în dermatita alergică la saliva de purici. Totuși, noi am observat exprimarea clinică cu această localizare la câinii atopici luați în studiu, în proporție de 45.7%.
18. Predispozițiile genetice individuale și de rasă determină particularități în fenotipul dermatitei atopice.
19. Dermatita atopică este o boală cu manifestări clinice cutanate nespecifice care necesită un diagnostic diferențial amănunțit.
20. La câinii atopici poate fi întâlnită scăderea valorilor calcemiei ca urmare a administrării de corticoizi.
21. La hemoleucogramă, la pacienții atopici, poate fi surprinsă deseori o reacție sistemică de tip alergic și neutrofilie.
22. 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.
23. Toate tulpinile de *S. pseudintermedius* au fost susceptibile la enrofloxacină, nerecomandată ca primă opțiune în tratamentul piodermitelor la câine.
24. Leucocidinele, *lukS* și *lukF* au fost cele mai răspândite, inclusiv printre MRSP-UK, ba chiar în procent mai mare la aceste tulpini: 100% la MRSP-UK față de 95% la MSSP-RO și MSSP-UK.
25. *S. pseudintermedius* posedă un potențial patogen conturat de genele de virulență *lukI*, *siet*, *expA* și *sec<sub>canine</sub>*, identificate în special la MSSP-RO.
26. Genele de rezistență la acid fusidic au fost identificate în marea majoritate la tulpinile coagulazo-negative și la 2 MRSP-UK.

27. Gena *qacA/B* a fost identificată la un MSSP-RO iar un MRSP-UK a avut ambele gene de rezistență la antiseptice (*qac A/B* și *smr*). La CoNS-UK noi am gasit 60% tulpini cu gena *qac A/B*.
28. Gena pentru rezistență față de mupirocin a fost identificată la 3 tulpini CoNS-UK, dar la niciun *S. pseudintermedius*.
29. Tulpinile de *S. pseudintermedius* testate au fost slab producătoare de biofilm, mai puțin o tulpină din grupul MSSP-UK.
30. Glucocorticoizi cu latență minimă, cu administrare sistemică, reprezintă o opțiune eficientă, accesibilă financiar și flexibilă de tratament în dermatita atopică la câine.
31. Administrarea medicației antihistaminice nu oferă singură rezultate bune, permițând cel mult reducerea pruritului cu maxim 30%, doar în cazul clemastinei.
32. Asocierea medicamentoasă antihistaminice-glucocorticoizi permite reducerea dozei celor din urmă cu evitarea efectelor secundare și păstrarea efectului terapeutic.
33. Suplimentarea alimentației cu acizi grași esențiali și vitamina D permite reducerea frecvenței și severității perioadelor de reacutizare în dermatita atopică la câine.

## General conclusions

1. Non-parasitary dermatitis (allergic, bacterial, fungal, hormonal) affected 8.9% of the general dog population.
2. Atopic dermatitis represents almost 60% of all allergic dermatitis in dogs.
3. The study group was composed mostly of crossbreeds and among these was registered the majority of atopic dermatitis cases.
4. Type I hypersensitivity reactions may indicate a future atopic patient, predisposed to a whole range of allergies.
5. Most of the atopic dogs were registered in 2010, a year characterized by exceeding rain fall.
6. The most common breed was Pekingese with 11.6% dogs out of which 8% had dermatitis. Out of the dogs with skin problems from this breed, 33.3% had atopic dermatitis, representing 8.6% of all the cases.
7. West Highland White Terrier (WHWT) was the breed most affected by atopic dermatitis with the most severe clinical presentations. With a percentage in the general population of only 1.5%, it summed 40.5% patients with skin problems out of which 69.7% with atopy. After crossbreeds, WHWT gathered the highest percentage of dogs with atopic dermatitis - 11.8%.
8. The Bulldogs had 19.3% dogs with dermatitis out of which 47.3% with atopic dermatitis. The summed up 3.5% of all atopic patients considering they only represent 1.4% of the general population.
9. Flea allergy was most common in adult dogs, with an approximately equal number of cases for age ranges 1-3 years and 5-8 years.
10. Food allergy was more frequent in young dogs, with changing diets and adapting digestive system. In dogs older than 8 years both food allergy and intolerance were observed.
11. Allergic reactions were frequent in dogs under 1 year of age and may be caused to the adapting immune system.
12. The majority of dogs with atopic dermatitis were in the age range 1-3 years.
13. A higher prevalence of canine atopic dermatitis was observed in the urban areas rather than the rural ones.

14. Most of the patients presented with a mild form of atopy (pruritus and erythema), and only 23.5% had secondary lesions like hyperpigmentation, 20% lichenification and 21.4% redish tint of the fur.
15. The onset of canine atopic dermatitis was marked by pruritus in 60% of cases and external otitis in 40%. The last one may be the only symptom, recurrent for varying periods before pruritus may be noticed. Overall, 43.5% dogs had external otitis when presented for consult.
16. Lesions were frequently seen on the axilla, abdomen, flexural regions, inner , dorso-lumbar area and paws.
17. The dorsal and lumbar areas were mostly affected in flea allergic dermatitis. However, we found this localization also in 45.7%. of atopic dogs
18. Individual and breed genetic predispositions determine the atopic phenotype of a dog.
19. Canine atopic dermatitis has non-specific clinical manifestations that require a thorough differential.
20. In atopic dogs plasma Ca levels may be low due to corticoid treatment
21. In CBCs of atopic dogs a systemic reaction may be observed consequent to the allergic and inflammatory reactions and an increase in the WBC with changes in the white cells formula when pyoderma is involved.
22. MSSP-RO expressed resistance towards a higher number of antimicrobials than MRSP-UK (among which gentamicin and chloramfenicol) but sensibility for ampicillin, their pattern being more similar to MRSP-UK.
23. All *S. pseudintermedius* isolates were sensible to enrofloxacină, an antimicrobial that is not recommended as a first treatment option in pyoderma .
24. Leukocidins, *lukS* and *lukF* were common, even among MRSP-UK: 100% in MRSP-UK, 95% in MSSP-RO and MSSP-UK.
25. *S. pseudintermedius* is a potential pathogen harbouring *lukI*, *siet*, *expA* și *sec<sub>canine</sub>*, genes found mostly in MSSP-RO.
26. Fusidic acid resistance genes were present in most CoNS-UK and in 2 MRSP-UK.
27. The *qacA/B* gene was found in one MSSP-RO and one MRSP-UK had both antiseptic resistance genes (*qac A/B* și *smr*). In the CoNS-UK of isolates had the 60% *qac A/B* gene.
28. The mupirocin resistance gene was found in only 3 CoNS-UK but no *S. pseudintermedius* isolate.

29. Almost all *S. pseudintermedius* isolates testate were weak or non biofilm producers, except one MSSP-UK that was a moderate producer.
30. Systemic, minimal potency glucocorticoids are an efficient, accessible and flexible treatment option in canine atopic dermatitis.
31. Antihistamines alone only allowed reducing pruritus with about 30%, when using clemastine.
32. Associating antihistamines with glucocorticoids allows lowering the corticoid dose faster than usual, thus reducing the risk of side effects and maintaining a therapeutic effect.
33. Dietary supplementation with essential fatty acids and vitamin D allows reducing flares in atopic dermatitis regarding both frequency and severity.

## Lista publicațiilor

1. Apetrei Ingrid Cezara, **Dulman Ozana Maria**, Cojocariu L.C, Carp Cărare M., Mihaescu T. (2008) – Haemolysis and cytotoxicity might be useful biomarkers of human and animal indoor fungal exposure. Luc. Șt. Med.Vet. Vol. 51, 605-610;
2. **Dulman Ozana Maria**, Hrițcu Luminița Diana, Boghian V., Beșchea Chiriac S. I., Solcan Gh. (2013) – Clinical and therapeutical aspects in canine juvenile cellulitis. Revista Română de Medicină Veterinară. Vol. 234/2013, 107-112;
3. **Dulman Ozana Maria**, Stanciu Gabriela Dumitrita, Musteață M., Armașu Mihaela, Solcan Gh. (2014) – Brainstem auditory evoked potentials recorded with surface electrodes in dogs with chronic otitis externa. Journal of Biotechnology;
4. **Dulman Ozana Maria**, Hrițcu Luminița Diana, Solcan Gh. (2014) -Breed dependent clinical aspects in canine atopic dermatitis, Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (1-2), 266-271
5. Abalașei (Lipovan) Irina, Mareș M., **Dulman Ozana Maria**, Guguianu Eleonora, Vulpe V. (2014) – Prospective study concerning the incidence of methicillin resistant staphylococci isolated from different dermatological disorders in pets. Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (1-2), 195-199;
6. Boghian V., **Dulman Ozana Maria** (2014) – The incidence of peritoneal fluid collections in dogs. Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (3-4), 119-125;
7. Gașpar C., Grămană I., **Dulman Ozana Maria**, Ailincăi Luninița Iuliana (2014) – Molting in tarantulas – basic condition for their development in captivity. . Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (3-4), 254-259;
8. Gașpar C., **Dulman Ozana Maria** (2014) – Observations regarding the accommodation and feeding of leisure reptiles.Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (3-4), 260-265;
9. Gașpar C., Grămană I., **Dulman Ozana Maria** (2014) – Observations regarding the accommodation needs for leisure tarantulas. Luc Șt. Med.Vet., Vol 57 (3-4), 266-272;
10. **Dulman Ozana Maria**, Anton Alina, Solcan Gh. (2015) -Variations in standard blood count and biochemical parameters in dogs with atopic dermatitis, Bulletin of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine Vol 72 (1), 86-89;
11. **Dulman Ozana Maria**, Solcan Gh. (2015) – Clinical aspects in canine atopic dermatitis. Luc.Șt.Med.Vet., Vol 58 (2), 190-196.

## Bibliografie

1. Anthony R.M., Connor A.M., Power E.G.M., French G.L. (1999) – Use of Polymerase Chain Reaction for Rapid Detection of High-Level Mupirocin Resistance in *Staphylococci*. *Eur J Microbiol Infect Dis*, 18:30-34;
2. Auxilia T. Silvia, Hill B.P. (2000) – Mast cell distribution, epidermal thickness and hair follicle density in normal canine skin: possible explanations for the predilection sites of atopic dermatitis. *Vet Dermatol*, 11, 247-254;
3. Baiz N., Dargent-Molina P., Wark J.D., Souberbielle J.-C., Annesi-Maesano I., EDEN Mother – Child Cohort Study Group (2014) – Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 147-153;
4. Bannoehr J., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Fitzgerald J.R. (2009) – Molecular Diagnostic Identification of *Staphylococcus pseudintermedius*. *J. Clin. Microbiol.*, 47, 469-471;
5. Bannoehr J., Guardabassi L. (2012) – *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *ESVD and ACVD, Vet Dermatol*, 23, 253-e52;
6. Bardiau M., Yamazaki K., Ote I. et al. (2013) - Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats. *Microbiol Immunol*, 57, 496-501;
7. Bäumer W, Rossbach K, Mischke R, Reines I, Langbein-Detsch I, Lüth A, Kleuser B. (2011) – Decreased concentrations and enhanced metabolism of sphingosine-1-phosphate in lesional skin of dogs with atopic dermatitis: disturbed sphingosine-1phosphate homeostasis in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 131, 266-268;
8. Bensignor E. (2000) – Atlas des pyodermes canines. Ed. MED'COM, Paris;
9. Bensignor E., Carlotti D.N. (2002) - Sensitivity patterns to house dust mites and forage mites in atopic dogs: 150 cases. *Vet Dermatol*, 13(1):37-42;
10. Bensignor E., Carlotti D. (2008) - Sensitivity patterns to house dust mites and forage mites in atopic dogs : 150 cases. *VetDermatol* 13(1) :39;

11. Bizikova P., Santoro D., Marsella R., Nuttal T., Eisenschenk M.N.C., Puchen-Haston C.M. (2015) - Review: Clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 26, 79-e24;
12. Bond R., Loeffler A. (2012) – What's happened to *Staphylococcus intermedius*? Taxonomic revision and emergence of multi-drug resistance. Journal of Small Animal Practice, 53, 147-154;
13. Borio S., Colombo S., LaRosa G., DeLucia M., Damborg P., Guardabassi L. (2015) – Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconat shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic controlled study. Vet Dermatol, 26: 339-e72;
14. Brazis P. (2011) – The role of storage mites in canine atopic dermatitis. Vet Focus, Vol. 21, No. 3, 42-46;
15. de Buen de Arguero N., Guzman Becerril M., Ordonez Galindo C. A., Chavez Gris G. (2008) – Atlas de dermatologia diagnostica en perros y gatos. Ed. Inter-Medica, Buenos Aires;
16. Burrows M. (2006) – Dermatology: Allergy and Behaviour, Australian College of Veterinary Scientists Dermatology Chapter Science Week Proceedings;
17. Carlotti D.N. (2006) – Canine Atopy. An update on pathogenesis, diagnosis and treatment. Vet Immunol and Immunopath, 114:207-208;
18. Campbell Karen L. (2004) – Small animal dermatology secrets. Hanley and Belfus, Philadelphia;
19. Castanheira M., Watters A. A., Bell J. M., Turnidge J. D., Jones R. N. (2010) – Fusidic Acid Resistance Rates and Prevalence of Resistant Mechanisms among *Staphylococcus spp.* Isolated in North America and Australia, 2007-2008. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept., Vol. 54, No. 9, 3614-3617;
20. Crivineanu M., Nicorescu V., Papuc C. (2014) - Studies on the Therapy with Quinolones in some Bacterial Diseases in Dogs and Cats. Bulletin USAVM Veterinary Medicine, 71(1), 264-265;
21. Chen H.J., Hung W.C., Tseng S.P., Tsai J.C., Hsueh P.R., Teng L.J. (2010) – Fusidic acid resistance determinants in *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol 54, No 12, 4985-4991;

22. Chen H.J., Tsai J.C., Hung W.-C. et al. (2011) - Identification of fusB – Mediated Fusidic Acid Resistance Islands in *Staphylococcus epidermidis* isolates. Antimicrob Agents Chemother, Vol 55, No 12, 5842-5849;
23. Coman I., Mareș M. (2000) – Micologie medicală aplicată, Ed. Junimea, Iași;
24. Coman I., Gogu M. (2009) – Ghid practic de micologie, Ed. Performantica, Iași;
25. Constantin N. (2005) – Tratat de medicină veterinară Vol. IV. Ed. Tehnică, București;
26. Cook Ch.P., Scott D.W., Miler W.H., Kirker J.E., Cobb Sh.M. (2004) – Treatment of canine atopic dermatitis with cetirizine, a second generation antihistamine: A single-blinded, placebo-controlled study. Can Vet J, 45, 414-417;
27. Costa S.S., Viveiros M., Amaral L., Couto I. (2013) – Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*: an Update. The Open Microbiology Journal, 7, Suppl 1-M5, 59-71;
28. Couto I., Santos Costa S., Viveiros M., Martins M., Amaral L. (2008) – Efflux-mediated response of *Staphylococcus aureus* exposed to ethidium bromide. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 62, 504-513;
29. DeBoer D.J., Marsella R. (2001) – The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 239-249
30. DeBoer D.J., Hillier A. (2001) – The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis . Elsevier, Vet Immunol and Immunopathol, 81, 271-276
31. DeBoer D.J., Hillier A. (2001) – The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based “allergy” tests . Elsevier, Vet Immunol and Immunopathol, 81, 277-287
32. DeBoer D.J., Griffin C.E. (2001) – The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy . Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 323-329
33. Devriese L.A., Vancanneyt M., Baele M. et al. (2005) - *Staphylococcus pseudintermedius* ssp.nov., a coagulase-positive species from animals. J Syst Evol Microbiol, 55, 1569-1573;
34. Devriese L.A., Hermans K., Baele M., Haesebrouck F. (2009) – *Staphylococcus pseudintermedius* versus *Staphylococcus intermedius*. Vet Microbiol, 133, 206-207;

35. DiCicco M., Neethirajan S., Singh A., Weese J.S. (2012) – Efficacy of claritromycin on biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. BMC Vet Res, 8:225;
36. Dip R., Carmichael J., Letellier I., Strehlau G., Roberts E., Bensignor E., Rosenkrantz W. (2013) - Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. BMC Vet Res, **9**:173;
37. Dulman O. M., Hrițcu L. D., Boghian V., Beșchea Chiriac S. I., Solcan Gh. (2013) – Clinical and therapeutical aspects in canine juvenile cellulitis. Revista Română de Medicină Veterinară. Vol. 234, 107-112;
38. Dulman O. M., Stanciu G. D., Musteață M., Armașu M., Solcan Gh. (2014) - Brainstem Auditory Evoked Potentials Recorded with Surface Electrodes in Dogs with Chronic Otitis Externa. Journal of Biotechnology;
39. Dulman O. M., Hrițcu L. D., Solcan Gh. (2014) – Breed dependent clinical aspects in canine atopic dermatitis. Lucrări Științifice Vol. 57(1-2), Medicină Veterinară, 266-271;
40. Dulman O. M., Anton A., Solcan Gh. (2015) – Variations in standard blood count and biochemical parameters in dogs with atopic dermatitis. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine, Vol. 72 (1)/2015, 79-85;
41. Dulman O. M, Solcan Gh. (2015) – Clinical aspects in canine atopic dermatitis. Lucrări Științifice Vol. 58(2), Medicină Veterinară, 190-196;
42. Edwards V.M., Deringer J.R., Callantine S.D., Deobald C.F., Berger P.H., Kapur V., Stauffacher C.V., Bonach G.A. (1997) – Characterization of the Canine Type C enterotoxin produced by *Staphylococcus intermedius* pyoderma isolates. Infection and Immunity, 65, 6, 2346-2352;
43. Farmaki Rania, Saridomichelakis N. M., Leontides L., Papazahariadou G. Margarita, Dimitros G., Koutinas F. A. (2012) - Dust mite species in the households of mite-sensitive dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol, 06; 23(3):222-245;
44. Favrot C. (2009) - Clinical signs and diagnosis of Canine Atopic Dermatitis. EJCAP, Vol. 19, Issue 3, 219-222;
45. Favrot C., Steffan J., Seewald W., Picco F. (2010) – A prospective study on the clinical features of canine atopic dermatitis and its diagnosis. Journal Compilation ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 21, 23-31;

46. Fazakerley J., Nuttall T., Sales D., Schmidt V., Carter S., Hart C. A., McEwan N.A. (2009) – Staphylococcal colonization of mucosal and lesional akin sites in atopic and healthy dogs. ESVD and ACVD Journal Compilation, 20, 179-184;
47. Foster A.P., Knowles T.G., Moore A.H., Cousins P.D., Day M.J., Hall E.J. (2003) - Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. Vet Immunol Immunopathol, 92(3-4):113-24;
48. Frank L. A., Kania S.A., Kirzeder E.M., Eberlein L.C., Bemis D.A. (2009) – Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 20, 496-501;
49. Frénay HM, Bunschoten AE, Schouls LM, van Leeuwen WJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Verhoef J, Mooi FR. (1996) - Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.;15(1):60-4;
50. Futagawa-Saito K., Suzuki M., Ohsawa M., Ohshima S., Sakurai N., Ba-Thein W., Fukuyasu T. (2004a) – Identification and prevalence of an enterotoxin-related gene, *se-int*, in *Staphylococcus intermedius* isolates from dogs and pigeons. Journal of Applied Microbiology, 96, 1361-1366;
51. Futagawa-Saito K., Sugiyama T., Karube S., Sakurai N., Ba-Thein W., Fukuyasu T. (2004b) – Prevalence and characterization of leukotoxin-producing *Staphylococcus intermedius* in isolates from dogs and pigeons. Journal of Clinical Microbiology, 42, 11, 5324-5326;
52. Futagawa-Saito K., Makino S., Sunaga F., Kato Y., Sakurai-Komada N., Ba-Thein W., Fukuyasu T. (2009) – Identification of first exfoliative toxin in *Staphylococcus pseudintermedius*. FEMS Microbiol Lett 301, 176-180;
53. Gadeyne C., Little P., King V.L., Edward N., Davis K., Stagemann M.R. (2014) – Efficacy of oclacitinib (Apoquel) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in australia. Vet Dermatol, 25, 512-e86;
54. Germain P.A., Prelaud P., Bensignor E. (2005) – CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) reproducibility. Revue Med. Vet., 156, 7, 382-385;
55. Gharsa H., Slama K. B., Gomez-Sanz E., Lozano C., Klibi N., Jouini A., Messadi L., Boudabous A., Torres C. (2013) – Antimicrobial Resistance, Virulence Genes and

Genetic Lineages of *Staphylococcus pseudintermedius* in Healthy Dogs in Tunisia. Microbil. Ecol., 66: 363-368;

56. Gomez Sanz E. (2014) – *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in animals: molecular epidemiology, antimicrobial resistance, virulence and zoonotic potential. doctoral Thesis, Universidad de la Rioja, Spain;
57. Gough A., Thomas A. (2010) – Breed predispositions to disease in dogs and cats. Sec ed., Blackwell Publishing, Oxford;
58. Griffin C.E., DeBoer D.J. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis . Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 255-269;
59. Griffin C.E., Hillier A. (2001) – The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen specific immunotherapy. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 363-383;
60. Guaguere E., Hubert Th., Muller A., Prelaud P. (2004) – Dermatologie du chien. Masson-AFFVAC, Paris ;
61. Guaguere E., Prelaud P. (2007) – Guida pratica di dermatologia canina. Kalianxis, Paris ;
62. Guardabassi L., Ghibaud G., Damborg P. (2010) – In vitro antimicrobial activity of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris-EDTA. Vet Dermatol, 21, 282-286;
63. Hacini-Rachinel F., Jankovic I., Singh A., Mercenier A. (2012) – Probiotics and Atopic Dermatitis. Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management. Dr. Jorge Esparza-Gordillo (Ed.). INTECH. 325-352;
64. Halliwell R.E.W., DeBoer D.J. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 159-167;
65. Hata T., Kotol P., Jackson M., Nguyen M., Paik A., Udall D., Kanada K., Yamasaki K., Alexandrescu D., Gallo R. L. (2008) – Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. J. Allergy Clin. Immunol., October 2008, 829-831;
66. Hensel P., Santoro D., Favrot C., Hill P., Griffin C. (2015) – Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. BMC Vet Res, 11:196;
67. Hill B. P. (2002) – Small animal dermatology. Elsevier;

68. Hill B. P., DeBoer D.J. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 169-186;
69. Hill B. P., Olivry T. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions . Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 187-198;
70. Hill B. P., Hillier A., Olivry T. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): induced immediate and late phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 199-204;
71. Hill, P.B., Lo, A., Eden, C.A., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D.J., Sutton, C., Taylor, M.D., Thorpe, E., Tidmarsh, R., Williams, V. (2006) - Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. Vet Rec, 158, 533-539;
72. Hillier A., Griffin C.E. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 147-151;
73. Hillier A., Griffin C.E. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions?. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 227-231;
74. Hillier A., DeBoer J.D. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 289-304;
75. Hillier A. (2002) – Definitively diagnosing atopic dermatitis in dogs. Veterinary Medicine Symposium;
76. Hillier A., Lloyd D.H., Weese S. et al. (2014) - Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 25, 163-e43;
77. Hnilica A. K. (2011) – Small animal dermatology- a color atlas and therapeutic guide third edition. Elsevier;
78. Hodișan N., Morar G. (2008) – Floarea pusteii-*Ambrosia artemisiifolia*, Ed. GrafNet, Oradea;
79. Hutchings M. S. (2003) – Juvenile cellulitis in a puppy. Canadian Veterinary Journal, 44, 418-419;
80. Ishihara K., Shimokubo N., Sakagami A., Ueno H., Muramatsu Y., Kadosawa T., Yanagisawa C., Hanaki H., Nakajima C., Suzuki Y., Tamura Y. (2010) – Occurrence and

Molecular Characteristics of Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Meticillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an Academic Veterinary Hospital. Applied and Environmental Microbiology, Aug., 5165-55174;

81. Iyori K., Hisatsune J., Kawakami T., Shibata S., Murayama N., Ide K., Nagata M., Fukata T., Iwasaki T., Oshima K., Hattori M., Sugai M., Nichifuji K. (2010) – Identification of a novel *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative gene and its prevalence in isolates from canines with pyoderma and healthy dogs. FEMS Microbiol Lett 312, 169-175;
82. Iyori K., Futagawa-Saito K., Hisatsune J., Yamamoto M., Sekiguchi M., Ide K., Son W.G., Olivry T., Sugai M., Fukuyasu T., Iwasaki T., Nishifuji K. (2011) - *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin EXI selectively digests canine desmoglein 1 and causes sunburn clefs in canine epidermis. Vet Dermatol, 22, 319-326;
83. Jaeger K., Linek M., Power H. T., Bettenay S. V., Zabel S., Rosychuk R.A.W., Mueller R. S. (2010) – Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. Journal Compilation ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 21, 119-123;
84. Jasmin P. (2011) – Clinical handbook on canine dermatology third edition. Virbac;
85. Joyce J. (2010)– Notes on small animal dermatology. Willey-Blackwell;
86. Kalliomäki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. (2001) - Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 357(9262):1076-9;
87. Kang M. H., Chae M. J., Yoon J. W., Kim S. G., Lee S. Y., Yoo J. H., Park H. M. (2014) – Antibiotic resistance and molecular characterization of ophthalmic *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. J.Vet. Sci., 15(3), 409-415;
88. Khoshnegah, J., Pakzad Shahabi, M. (2009) – Canine atopic/allergic dermatitis in Mashhad (North-East of Iran): clinical observations. Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University, Vol. 10, No. 4, Ser. No. 29, 352-359;
89. Koch N. S., Torres M. F. S., Plumb C. D. (2012) – Canine and feline dermatology drug handbook. Willey-Blackwell;
90. Kovalik M., Thoday K.L., Evans H., Berry J., van den Broek A.H.M., Mellanby R.J. (2012) – Short term prednisolone therapy has minimal impact on calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. The Veterinary Journal, 193, 439-442;

91. Kramer A., Bekeschus S., Broker B.M., Schleibinger H., Razavi B., Assadian O. (2013) – Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infections: the hygiene hypothesis versus the hypothesis of the early immune challenge. *Journal of Hospital Infection*, 83 (S1), S 29-S 34;
92. Lancto C.A., Torres S.M.F., Hendrickson J.A., Martins K.V., Rutherford S. (2013) – Altered expression of antimicrobial peptide genes in the skin of dogs with atopic dermatitis and other inflammatory skin conditions. *Vet Dermatol*, 24, 414-e90;
93. Lautz S., Kanbar T., Alber J., Lammler C., Weiss R., Prenger-Berningho E., Zschock M. (2006) – Dissemination of the gene encoding exfoliative toxin of *Staphylococcus intermedius* among strains isolated from dogs during routine microbiological diagnostics. *J Vet Med*, B53, 434-438;
94. Lee A.S., Gizard Y., Empel J., Bonetti E.J., Harbarth S., Froncois P. (2014) – Mupirocin-Induced Mutations in *ileS* in Various Genetic Backgrounds of Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, 52, 10, 3749-3754;
95. Leelaporn A., Paulsen I. T., Tennent J. M., Littlejohn T. G., Skurray R. A. (1994) – Multidrug resistance to antiseptics and disinfectants in coagulase-negative staphylococci. *J. Med. Microbiol.*, Vol. 40, 214-220;
96. Lee Gross T., Ihrke J. P., Walder J. E., Affolter K.V. (2005) – Skin diseases of the dog and cat – clinical and histopathological diagnosis second edition. Blackwell;
97. Liu P.C., C.C. Lin, S.L.Lin, C.H.Lai, W.S.Wang (2008) – Case report: Canine Juvenile Cellulitis in Labrador Retriever Puppies. *Taiwan Vet. J.*, 34(4), 192-197;
98. Mareș M. (2007) – Tehnici de laborator în micologia medicală. Ed. Pim, Iași;
99. Marsella R., Olivry T. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VII): mediators of cutaneous inflammation. Elsevier, *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 205-213;
100. Marsella R., Sousa A.C. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. Elsevier, *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 251-253;
101. Marsella R., Olivry T. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. Elsevier, *Vet Immunol Immunopathol*, 81, 331-345;

102. Mayer S., Boos M., Beyer A. et al. (2001) – Distribution of the antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB* and *qacC* in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 47, 893-5;
103. Masayuki A. (2009) – The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story. ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 20, 308-312;
104. McNally N.J., Williams H.C., Phillips D.R., Strachan D.P. (2002) – Is there a geographical variation in eczema prevalence in the UK? Evidence from the 1958 British birth cohort study. British Journal of Dermatology, 142, 712-720;
105. Medillec C. (2002) – Vede-Mecum des Analyses Veterinaires. Ed. MED'COM, Paris;
106. Medleau L., Hnilica A. K. (2003) – Dermatologia de pequenos animais – atlas colorido e guia terapeutico. Ed. Roca, Sao Paolo;
107. Milcic Matic N., Popovic N., Lazarevic M., Medenica L. (2010) – The role of *Ambrosia Artemisiifolia* in canine atopic dermatitis. Acta Veterinaria (Beograd), Vol. 60, No.2-3, 183-196;
108. Mircean V., Mircean M., Gavrea R., Cozma V. (2008) – Epidemiological aspects of otitis externa in dogs. Lucr.Șt.Med.Vet., Vol. XLI, 427-436;
109. Moodley A., Stegger M., Ben Zakour N.L., Fitzgerald J.R., Guardabassi L. (2009) – Tandem repeat sequence analysis of staphylococcal protein A (*spa*) gene in methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. Vet Microbiol, 135, 320-326;
110. Mueller S. R. (2000) – Dermatology for the small animal practitioner. Teton NewMedia;
111. Nagy A. (2009) – Cercetări privind etiopatogeneza, imunodiagnosticul, strategia terapeutică și profilactică în dermatita alergică la înțepătura de purice la câine și pisică. Teză de doctorat. Cluj-Napoca;
112. Nemati M., Hermans K., Devriese L.A., Maes D., Haesebrouck F. (2015) – Screening of genes encoding adhesion factors and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* isolates from poultry. Avian Pathology, 38(6), 513-517;
113. Nodtvedt A., Bervall K., Emanuelson U., Egenvall A. (2006) – Canine atopic dermatitis: validation of recorded diagnosis against practice records in 335 insured Swedish dogs. Acta Veterinaria Scandinavica 48(1), 8-15;
114. Nodtvedt A. (2007) – Epidemiology of Canine Atopic Dermatitis, teză de doctorat, Universitatea Suedeză de Științe Agricole, Uppsala;

115. Nolli C., Foster A., Rosenkrantz W. (2014) – Veterinary Allergy. Wiley Blackwell. Oxford;
116. Olivry T., Hill B. P. (2001)- The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 219-225;
117. Olivry T., Hill B. P. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVIII): histopathology of skin lesions. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 305-309;
118. Olivry T., Mueller R.S. and THE INTERNATIONAL TASK FORCE ON CANINE ATOPIC DERMATITIS (2003) - Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol, 14, 121–146;
119. Olivry T., Marsella R., Iwasaki T., Mueller R.; International Task Force On Canine Atopic Dermatitis (2007) - Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol, 18(2):78-86;
120. Olivry T., Mueller R., Nuttal T., Favrot C., Prelaud P. – Determination of CADESI-03 threshold for increasing levels of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol, 2008, 19 (3):115-119;
121. Olivry T., DeBoer D.J., Favrot C., Jackson H.A., Mueller R.S., Nuttall T., Prelaud P. (2010) - Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 21, 233–248;
122. Olivry Th., Foster P.A., Mueller R.S., McEwan N.A., Chesney Ch., Williams H. C. (2010) – Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. Journal Compilation ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 21, 4-22;
123. Olivry T, Bizikova P. (2010) - A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. Vet Dermatol; 21: 31–40.
124. Olivry T. (2011) – Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? Vet Immunol Immunopathol, 144, 11-16;
125. Olivry Th., DeBoer D. J., Favrot C., Jackson H.A., Mueller R.S., Nuttal T., Prelaud P. (2015) – Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from

- the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). BMC Vet Res, 11:210;
126. O'Neill A.J., McLaws F., Kahlmeter G., Henriksen A.S., Chopra I. (2007) – Genetic basis of resistance to fusidic acid in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother, 51, 1737-1740;
127. Osland A. M., Vestby L.K., Fanuelsen H., Slette-meas J. S., Sunde M. (2012) – Clonal diversity and biofilm-forming ability of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. J. Antimicrob. Chemother., 67, 841-848;
128. Perez-Roth E., Lopez-Aguilar C., Alcoba-Florez J., Mendez-Alvarez S. (2006) – High-Level Mupirocin Resistance within Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pandemic lineages. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 50, No. 9, Sept., 3207-3211;
129. Perreten V., Kadlec K., Schwarz S., Andersson U.G., Finn M., Greko C., Moodley A., Kania S.A., Frank L.A., Bemis D.A., Franco A., Iurescia M., Battisti A., Duim B., Wagenaar J. A., van Duijkeren E., Scott Weese J., Fitzgerald J.R., Rossano A., Guardabassi L. (2010) – Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. J. Antimicrob. Chemother., 65, 1145-1154;
130. Picco F., Zini E., Nett C., Bigler B., Rufenacht S. et al. (2008) – A prospective study on canine atopic dermatitis in Switzerland. Vet Dermatol, 19, 150-155;
131. Piekutovska A., Pin D., Reme C.A., Gatto H., Haftek M. (2008) - Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. J Comp Path, 138, 197-203;
132. Pocta S., Svoboda M. (2007) – Approach to the diagnostics of atopic dermatitis in dogs in conditions of clinical practice. Acta Vet BRNO, 76, 461-468;
133. Prelaud P. (1999) – Bolile alergice ale câinilor de rasă. M.A.S.T.;
134. Prevost G., Bouakham T., Piemont Y., Monteil H. (1995) – Characterization of a synergohymenotropic toxin produced by *Staphylococcus intermedius*. FEBS Letters, 376, 135-140;
135. Priya R., Mythili A., Singh Y.R., Sreekumar H., Manikandan P., Panneerselvam K., Shobana C.S. (2014) – Virulence, Speciation and Antibiotic Susceptibility of Ocular Coagulase Negative Staphylococci (CoNS). J. Clin. Diagn. Res., 8(5), DC33-DC37;

136. Proschowsky H.F., Rugbjerg H., Ersboll A.K. (2003) – Morbidity of purebreed dogs in Denmark. Preventive Veterinary Medicine, 58:53-62;
137. Pucheu-Haston Ch.M., Bizikova P., Eisenschenk M.N.C., Santoro D., Nuttal T., Marsella R. (2015) – Review: The role of antibodies, autoantigens and food allergens in canine atopic dermatitis. Vet Dermatol, 26, 115-e30;
138. Rahman M., Connolly S., Noble W. C, Cookson B., Phillips I. (1990) – Diversity of staphylococci exhibiting high-level resistance to mupirocin. J. Med. Microbil., Vol. 33, 97-100;
139. Roque J.B., O'Leary C.A., Duffy D.L., Kyaw-Tanner M., Gharahkhani P., Vogelneust L., Mason K., Shipstone M., Latter M. (2012) - Atopic dermatitis in West Highland white terriers is associated with a 1.3-Mb region on CFA 17. Immunogenetics, 64(3):209-17;
140. Saevik B.K., Bergvall K., Holm B.R., Saijonmaa-Koulumies L.E., Hedhammar A., Larsen S., Kristensen F. (2004) - A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol, 15(3):137-45.
141. Sasaki T., Kikuchi K., Tanaka Y., Takahashi N., Kamata S., Hiramatsu K. (2007) – Meticillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a Veterinary Teaching Hospital. Journal of Clinical Bacteriology, Apr., 1118-1125;
142. Sasaki T., Kikuchi K., Tanaka Y., Takahashi N., Kamata S., Hiramatsu K. (2007) – Reclassification of Phenotypically Identified *Staphylococcus intermedius* Strains. Journal of Clinical Microbiology, Sept., 2770-2778;
143. Sasaki T., Tsubakishita S., Tanaka I., Sakusabe A., Ohtsuka M., Hirotaki S., Kawakami T., Fukata T., Hiramatsu K. (2010) – Multiplex-PCR method for species identification for coagulase positive staphylococci. Journal of Clinical Microbiology, 48, 3, 765-769;
144. Savuța Gh. (2007) – Epidemiologie Veterinară, Ed. PIM, Iași;
145. Schmidt V.M., Williams N.J., Pinchbeck G. et al. (2014) - Antimicrobial resistance and characterization of staphylococci isolated from healthy Labrador retrievers in the United Kingdom. BMC Vet Res, 10:17, 1-14;
146. Schlotter Y. M. (2009) – Atopic dermatitis in dogs – novel insights into mechanisms of disease, teză de doctorat, Universitatea din Utrecht, Amsterdam;

147. Scott W. D., Miller H. W., Griffin E. C. (2001) – Muller and Kirk's small animal dermatology. Saunders;
148. Shyma V.H., Vijakumar K. (2011) – Haematobiochemical studies in dogs affected with bacterial dermatitis. J. Vet. Anim. Sci., 42, 20-22;
149. Smith K., Gemmell C. G., Hunter I. S. (2008) – The association between biocide tolerance and the presence or absence of *qac* genes among hospital-acquired and community-acquired MRSA isolates. J Antimicrob Chemother, 61, 78-84;
150. Solcan Gh. (1998) – Contribuții la studiul afecțiunilor cutanate ale carnivorelor domestice, Teză de doctorat, FMV Iași;
151. Solcan Gh., Mitrea I.L., Miron L., Solcan Carmen (2003) – Dermatopatologia animalelor de companie. Ed. "Ion Ionescu de la Brad", Iași;
152. Solcan Gh. (2008) – Diagnosticul și tratamentul dermatitei atopice la carnivore. Medicamentul veterinar, Anul 2, No 1, 21-27;
153. Solcan Gh., Vulpe V. (2011) – Dermatologie în Medicina internă a animalelor, coord. Falcă C., Vol II, Ed. Eurostampa, Timișoara, 351-528;
154. Somochocki Z., Bogaczewicz J., Jeziokowska A. S.-J., Glinska O., Karczmarevicz E., McCauliffe D.P., Wozniacka A. (2013) – Vitamin D effects in atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol., Vol. 69, Nr. 2, 238-244;
155. Sousa A. C., Marsella R. (2001) - The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. Elsevier, Vet Immunol Immunopathol, 81, 153-157;
156. Steen S. (2011) – Methicilin-resistant strains in companion animals. Vet Rec, 169, 53-54;
157. Steffan J., Alexander D., Brovedani F., Fisch R.D. (2003) – Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. Vet Dermatol, 14, 11-22;
158. Stepanovic S., Vukovic D., Hola V., Bonaventura G., Djukic S., Cirkovic I., Ruzicka F. (2007) – Quantification of biofilm in microtitre plates: overview of testing recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. APMIS, 115, 891-9;
159. Takahashi H., Nakazawa M., Takahashi K., Aihara M., Minami M., Hirasawa T., Ikezawa Z. (2008) – Effects of zinc deficient diet on development of atopic-like eruptions in DS-Nh mice. Journal of Dermatological Science, 50, 31-39;

160. Tarpataki N.i, Papa K., Reiczigel J., Vajdovich P., Voros K. (2006) – Prevalence and Features of Canine Atopic Dermatitis in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(3), 353-366;
161. Taszkun I. (2010) - The evaluation of Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI) test in dogs with atopic dermatitis (AD) treated with cyclosporine or prednisone. *Pol J Vet Sci*, 13(4):681-8;
162. Thomas R.C. (2005) – Canine atopic dermatitis: old and new therapies. *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan 8-12, Orlando, Florida*, 285-288;
163. Tokura Y. (2010) - Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 58(1):1-7;
164. Vali L., Davies S. E., Lai L. L. G., Dave J., Amyes S. G. B. (2008) – Frequency of biocide resistance genes, antibiotic resistance and the effect of chlorhexidine exposure on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61, 524-532;
165. Vancraeynest D., Hermans K., Haesebrouck F. (2004) – Genotypic and phenotypic screening of high and low virulence *Staphylococcus aureus* isolates from rabbits for biofilm formation and MSCRAMMs. *Vet Microbiol*, 103, 241-247;
166. van Duijkeren E, Catry B, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Pyörälä S, Ruzauskas M, Sanders P, Threlfall EJ, Torren-Edo J, Törneke K; Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM) (2011) - Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother.*;66(12):2705-14;
167. Van Hoovels L., Vankeerberghen A., Boel A., Van Vaerenbergh K., Beenhouwer H. (2006) – First case of *Staphylococcus pseudintermedius* in a Human. *Journal of Clinical Microbiologi*, 44, 12, 4609-4612;
168. Vannuffel P., Gigi J., Ezzedine H., Vandercam B., Delmee M., Wauters G., Gala J.L. (1995) – Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *Journal of clinical Microbiology*, 33, 11, 2864-2867;
169. Vasuvedan P., Mohan Nair M.K., Annamalay T., Venkitanarayanan K.S. (2003) – Phenotypic and genotypic characterization of bavione mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation. *Vet Microbiol*, 92, 179-185;
170. Vulpe V. (2002) – Semiologie medicală veterinară Vol. I – Semiologie generală. Ștef, Iași;

171. Zmantar T., Kouidhi B., Miadi H., Bakhrouf H. (2011) – Detection of macrolide and disinfectant resistance genes in clinical *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. BMC Research Notes, 4:453;
172. Zur G., Skorinsky I., Bdolah-Abram T. (2012) – Canine atopic dermatitis in the Middle East: clinical signs, signalment and common allergens. Veterinarni Medicina, 57, 410-419;
173. Yamashita K., Fujiwara C., Azuma R., Sawazaki T., Nakao Y., Hasegawa A. (2002) - Determination of antigenic proteins of housedust mites in 90 dogs suffering from atopic dermatitis. J Vet Med Sci, 64(8):673-6;
174. Yoon J.H., Koo H.C., Ahn K. J., Lim S.K., Park Y.H. (2011) – Determination of staphylococcal exotoxins, SCCmec types, and genetic relatedness of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and hospital environments in Korea. J. Vet Sci., 12(3), 221-226;
175. Walter B., Hermes J., Cuny C., Wieler H. L., Vincze S., ElnagaY. A., Stamm I., Kopp A. P., Kohn B., Witte W., Jansen A., Conraths J. F., Semmler T., Eckmanns T., Lubke-Becker A. (2012) – Sharing More than Friendship – Nasal Colonisation- Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners. Plos One, Vol 7, Issue 4, e 35197;
176. Wayne P. A. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard 2008, 3rd ed. CLSI document M31-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute;
177. Weese J., van Duijkeren E. (2010) – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. Vet Microbiol, 140, 418-429;
178. Wilhem S., Kovalik M., Favrot C. (2010) – Breed – associated phenotypes in canine atopic dermatitis. Journal Compilation ESVD and ACVD, Vet Dermatol, 22, 143-149
179. Willemse T. (1988) – Atopic dermatitis in dogs: current diagnostic criteria. Tijdschr Diergeneeskde, 15, 113(2): 74-9;
180. Wood Shona Hiedi (2010) – The Genetics of Canine Atopic Dermatitis. Doctoral Thesis, University of Liverpool, UK;

181. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoints. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, 2015, Version 5.0;

182. [www.asar.ro/prezentări/Ion Sandu\\_ANM.pdf](http://www.asar.ro/prezentări/Ion_Sandu_ANM.pdf)

183. [http://www.ehow.com/info\\_8718728\\_methods-isolate-bacteria.html](http://www.ehow.com/info_8718728_methods-isolate-bacteria.html);

[https://www.google.co.uk/search?q=plating+in+3+directions&rlz=1C1GGGE\\_\\_RO510RO510&espv=2&biw=1366&bih=677&site=webhp&tbn=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ei=LUv8VJ2iHdLB7Aa1u4HQCg&ved=0CCAQsAQ#tbn=isch&q=bacteriology+plating&imgdii=\\_&imgc=14UxDI2E0dBr3M%253A%3BQ3fQsarMri6WJM%3Bhttp%253A%252F%252Ffarm8.static.flickr.com%252F7115%252F7116401401\\_248ebf6249\\_m.jpg%3Bhttp%253A%252F%252Fflickrhivemind.net%252FTags%252Fmicrobiology%252Cpetri%252FRecent%3B1024%3B768](https://www.google.co.uk/search?q=plating+in+3+directions&rlz=1C1GGGE__RO510RO510&espv=2&biw=1366&bih=677&site=webhp&tbn=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ei=LUv8VJ2iHdLB7Aa1u4HQCg&ved=0CCAQsAQ#tbn=isch&q=bacteriology+plating&imgdii=_&imgc=14UxDI2E0dBr3M%253A%3BQ3fQsarMri6WJM%3Bhttp%253A%252F%252Ffarm8.static.flickr.com%252F7115%252F7116401401_248ebf6249_m.jpg%3Bhttp%253A%252F%252Fflickrhivemind.net%252FTags%252Fmicrobiology%252Cpetri%252FRecent%3B1024%3B768)