

REZUMAT

STUDIU PRIVIND OPTIMIZAREA ABORDĂRII CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN SINDROAMELE DE MALDIGESTIE ȘI MALABSORBȚIE LA CÂINE

Doctorand: SIMION Geny Ramiro

Conducător științific: *Prof. univ. Dr. CRIVINEANU MARIA*

CUVINTE CHEIE: *sindrom, maldigestie, malabsorbție, câine*

Teza de doctorat, intitulată *Studiu privind optimizarea abordării clinico-diagnostice și terapeutice în sindroamele de maldigestie și malabsorbție la câine*, este structurată, în concordanță cu prevederile legislative actuale, în două părți.

Partea I, Studiul bibliografic, prezintă un număr de 48 pagini, echivalent a 31,3% din volumul total al tezei.

Partea a II-a, Cercetări proprii, cuprinde 105 pagini, ce reprezintă 68,6% din volumul tezei.

Activitatea de cercetare s-a desfășurat în cadrul clinicilor veterinare Vet Consulting SRL și Canivet din București, precum și la Spitalul Veterinar Universitar de Urgență "Prof. Univ. Dr. Alin Bîrțoiu", București, pe o perioadă de 18 luni (august 2021 – februarie 2023).

La câini, bolile gastrointestinale, traduse, în special, prin diareea cronică, sunt o cauză foarte frecventă de prezentare la medicul veterinar.

Astfel, în sindromul de malabsorbție, diareea cronică are, de obicei, origine în intestinul subțire și poate fi însoțită de vărsături cronice, care apar frecvent, pe stomacul gol, motiv pentru care pacienții pierd, de obicei, în greutate, în ciuda aportului alimentar crescut. Pot apărea, de asemenea, episoade cronice, intermitente, de durere abdominală, în timpul cărora animalul adoptă posturi antalgice, inconfortabile.

În acest context, în sindromul de maldigestie și malabsorbție, se produce o deteriorare a mucoasei gastrointestinale, ceea ce conduce la defecte ale mecanismelor de transport (de la nivelul membranei intestinale, la vasele sanguine sau limfatice), afecțiuni care determină diminuarea motilității gastrointestinale (scăderea peristaltismului și apariție stazei), perturbarea florei bacteriene tradusă prin creșterea populației bacteriene în intestinului subțire (în special, a *E. coli* și *Clostridium spp.*) precum și modificările osmotice intraluminală, ce pot determina, în final, apariția diareei.

Dacă diareea cronică este însoțită de hipoalbuminemie, cel mai frecvent combinată și cu hipoglobulinemie, iar uneori chiar și de hipocobalaminemie, se înregistrează, așa-numitele enteropatii cu pierdere de proteine, care apar consecutiv modificării permeabilității mucoasei intestinale.

În acest context, cunoașterea mecanismelor care duc la o digestie defectuoasă dar și la absorbția și asimilarea deficitară, alături de identificarea simptomelor și consecințelor nutriționale, sunt foarte importante pentru medicul clinician, în vederea stabilirii unui diagnostic cert și ulterior, la asigurarea unui management terapeutic și dietetic corespunzător.

Partea I a prezentei teze de doctorat este structurată sintetic în trei capitole.

Capitolul I, din cadrul primei părți, intitulat "*Studiu bibliografic privind interrelația dintre nutriție, digestie și absorbție*", cuprinde un studiu amplu asupra principalelor mecanisme fiziologice privind digestia și absorbția intestinală. Astfel, sunt prezentate cele mai importante date din literatura de specialitate, privind particularitățile digestiei la câine, dar și absorbției principalilor nutrienți, precum proteine, glucide, lipide, dar și a absorbția unor ioni (sodiu, potasiu).

Capitolul II, al primei părți, din prezenta teză de doctorat, intitulat "*Dominante clinice în principalele boli asociate cu sindromul de maldigestie-malabsorbție*", descrie o serie de boli care au la bază interferența dintre mecanismele responsabile, de descompunerea enzimatică a substanțelor nutritive (digestia) și absorbția compușilor degradați. Astfel, sunt prezentate date din literatura de specialitate, privind cele mai importante cauze ale maldigestiei (deficitul enzimatic, deficitul biliar, enteropatii primare, colecisto-colangiopatii), dar și principalele mecanisme fiziopatologice ale sindromului de malabsorbție.

În *Capitolul III*, din cadrul primei părți, intitulat "*Date bibliografice privind diagnosticul și abordarea terapeutică în sindromul de maldigestie și malabsorbție*", sunt prezentate cele mai importante date din literatura de specialitate privind principalele metode de diagnostic folosite, precum descrierea diferitelor teste funcționale utilizate, precum și prezentarea unui screening hematologic și biochimic amănunțit, ca parte integrată a procesului de detectare a patologiilor organice și sistemice. În cadrul aceluiași capitol, sunt prezentate și aspecte generale privind managementul dietar și terapeutic, în sindromul de maldigestie și malabsorbție la câine.

Partea a II-a, intitulată generic "*Cercetări personale*", este structurată în trei capitole, concluzii generale și bibliografie. Rezultatele studiilor au fost prezentate, în mod sintetic, în 45 de tabele, 16 de figuri și 18 grafice. Prezenta teză cuprinde, de asemenea, un număr total de 239 de referințe bibliografice, citate în text.

Scopul lucrării de față este prezentarea în detaliu a mecanismelor fiziopatologice care declanșează procesele de maldigestiei și/sau de malabsorbției, precum și consecințele clinice (incluzând atât simptomatologia specifică, variațiile unor parametri metabolici, cât și alte modificările depistate în urma efectuării unor examene complementare), în vederea stabilirii unui diagnostic cert și a unei abordări terapeutice corecte, în special, datorită faptului că, în sindromului de maldigestie-malabsorbție, dietoterapia dublează enzimoterapia.

Capitolul IV, parte integrată a celei de-a doua părți a prezentei teze, este intitulat "*Studiu privind optimizarea abordării clinico-diagnostice și terapeutice în enteropatii cu pierdere de proteină*". Cei 22 pacienți canini cu sindrom de malabsorbție (din rase și cu vârste diferite), incluși în acest studiu, au fost selectați dintr-un total de 42 de câini cu diaree cronică, în urma efectuării de examenelor copro-parazitologice - pentru a exclude parazitozele gastrointestinale, examenelor hematologic și biochimic (în special, pentru parametri hepatici și renali) - pentru a exclude eventualele modificări metabolice, și de

asemenea, s-a măsurat și chimotripsina fecală - pentru a exclude, din acest studiu, pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină.

După efectuarea examenului biochimic, am constatat că o parte dintre pacienți cu sindrom de malabsorbție, prezentau hipoproteinemiei, alții nu. Astfel, cele 22 de cazuri clinice cu sindrom de malabsorbție selectate pentru acest studiu, au fost împărțite, în două grupe pe baza prezenței sau absenței hipoproteinemiei (nivel de proteine serice, sub 4,5 g/dL) și a tratamentului imunosupresor recomandat.

Analizând sintetic manifestările clinice ale pacienților selectați, se poate constata că, indiferent dacă, aveau sau nu un nivel normal al proteinemiei, aceștia manifestau, în general, toate simptomele specifice acestui sindrom (diaree cronică, pierdere în greutate, vomă, apetit crescut, cantitate mare de fecale, deschise la culoare, prezenta alimentelor nedigerate în fecale), dar cu intensități ce variau, de la pacient la pacient.

Pacienții cu sindrom de malabsorbție și care prezentau hipoproteinemie (3,8(0,3 g/dL) și hipo-albuminemie, (1,8(0,2 g/dl), au înregistrat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p<0,05$), față de valorile medii ale pacienților din grupul de câini care aveau un nivel normal de proteine (6,1(0,3 g/dL, respectiv, 2,9(0,07 g/dL). La pacienții cu sindrom de malabsorbție, de obicei, pierderea de proteine este rezultatul pierderii atât de albumine, cât și globuline, și din această cauză, hipoalbuminemia, și mai mult hipoproteinemia, au ca rezultat scăderea presiunii oncotice care poate conduce la aceștia, la extravazarea lichidului în cavitățile organismului, putând ulterior să apară, ascită și/sau edem periferic.

De asemenea la pacienții selectați pentru acest studiu, am dozat și cobalamina deoarece la pacienții cu tulburări digestive, absorbția acestei vitamine la nivelul intestinului subțire este redusă, ceea ce poate conduce, în final, la apariția deficitului de cobalamină. În urma examenului ecografic la acești pacienți s-a observat, o evidentă și uniformă îngroșare a mucoasei intestinale cu ecogenitate moderat crescută ($n=16/22$). La câinii cu hipoproteinemie, respectiv, hipoalbuminemie ($n=7/12$), se observă lichid pleural și ascită, fiind prezente striatii hipocogene, perpendiculare pe stratul mucus, edem parietal între 4,4-11,3 mm.

Managementul terapeutic la pacienții canini cu sindrom de malabsorbție, dar care aveau un nivel normal de proteine, a constatat în administrarea unui tratament imunosupresor pe bază de *prednison*, iar pacienții care prezentau hipoproteinemie, au primit un tratament imunosupresor combinat, pe bază de *prednison*, *azatioprină* și *metronidazol*. Demn de menționat este faptul că toți câinii selectați pentru acest studiu, au urmat un tratament alimentar compus din carbohidrați și proteine ușor de digerat, cu conținut scăzut de grăsimi și fibre, oligozaharide și un raport de acizi grași omega-3:omega-6 cuprins între 1:5 și 1:10 (formule care se regăsesc în dietele anumitor firme specializate, care se găsesc pe piața comercială).

La 10 zile de la începerea tratamentului, pacienții au fost chemați la control, și s-a observat că majoritatea (cu unele excepții ale unor forme mai grave), prezentau scaune normale, de culoare mai închisă, iar pe parcursul tratamentului imunosupresor (perioadele de control ulterioare au avut loc la 30 și 90 de zile de la începerea tratamentului), nu au mai fost raportate cazuri de diaree.

În urma tratamentului imunosupresiv și dietetic, semnele clinice s-au ameliorat foarte mult, datorită reducerii presiunii osmotice la nivelul lumenului intestinal, observându-se, de asemenea, și recuperarea nivelurilor de proteine serice, consecutiv,

nu numai restabilirii absorbției intestinale, ci și normalizării permeabilității mucoasei, afectată, ca urmare a acestei afecțiuni inflamatorii cronice.

În cadrul *capitolului V*, intitulat "*Cercetări privind abordarea clinică și terapeutică în insuficiența pancreatică exocrină la câine*", grupul de studiu s-a format după măsurarea capacității secreției pancreatice a pacienților, folosind testele funcționale pancreatice (canine Tripsin-like immunoreactivity - cTLI, și lipază pancreatică canină - cPL), corelată cu semnele clinice. Pacienți canini care au prezentat valorile cTLI < 5, și (200 $\mu\text{g/L}$ au fost încadrați în acest grup. La acești pacienți, maldigestia și malabsorbția nutrienților, urmate de diaree, sunt principalele injurii funcționale responsabile de slăbirea progresivă severă (respectiv, scăderea sporului ponderal la tineret), alături de dezvoltarea carențelor vitamino-minerale consecutive.

Ca semn clinic principal la pacienții cu IPE a fost diareea care prezenta o frecvență ce, varia de la caz la caz. Puțin peste jumătate din pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină (51%) care prezentau, defecau între 3-8 ori/zi.

La pacienții canini luați în studiu, am efectuat examene hematologice și biochimice, oprindu-ne, în special, asupra monitorizării parametrilor biochimici hepatici, pentru a detecta efectele acestei boli (care determină maldigestie și, secundar, malabsorbția nutrienților), asupra integrității hepatice. Astfel, activitatea celor trei parametri biochimici hepatici, ALT-ului (alanin aminotransferazei), ALP-ului (fosfatazei alcaline) și AST-ului (aspartat aminotransferazei), a fost semnificativ mai ridicată, comparativ cu grupul de pacienți sănătoși. De asemenea, la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină, valoarea medie a cobalaminei a fost distinct semnificativ ($p < 0,01$) mai mică (244,5 (19 ng/l), comparativ cu cea a pacienților clinic sănătoși, ceea ce înseamnă că absorbția acestei vitamine este deficitară la pacienții cu tulburări digestive (urmate prin malabsorbție), necesitând, din această cauză, suplimentarea orală sau parenterală a cobalaminei.

Examinarea ecografică a intestinului și a pancreasului în cazul acestor pacienți este foarte importantă, deoarece prin această tehnică non-invazivă, se poate observa reacțiile parietale ale intestinului subțire, dar și diminuarea parenchimului pancreatic, atrofia pancreatică (de regulă, parțială), scleroză pancreatică sau pancreatită cronică.

Managementul terapeutic la pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină este direcționat, în principal, către înlocuirea și suplimentarea deficitului enzimatic, dar și către suplimentarea cu cobalamină, bineînțeles, alături de un management terapeutic al afecțiunilor concurente. Astfel, corectarea deficitului enzimatic s-a făcut zilnic, cu suplimente de enzime pancreatice (sub formă de pulbere), fiind un tratament care se administrează, de obicei, toată viața (*lifelong treatment*), în doză de aproximativ o linguriță/10 kg, în amestecat cu hrana, concomitent cu administrarea unei diete, sărace în grăsimi, cu un grad înalt de digestibilitate. După 7 zile de tratament medicamentos, asociat cu administrarea unei diete corespunzătoare, s-a constatat ameliorarea semnelor clinice, scăderea flatulenței, a borborismelor, dar și la reducerea volumul fecal și frecvența defecărilor. Utilizarea antimicrobienelor, este o strategie adjuvantă, frecvent aplicată la câinii cu insuficiență pancreatică exocrină.

Capitolul VI, ultimul capitol al celei de-a două părți a tezei de doctorat este intitulat "*Studii privind abordarea clinică și terapeutică în pancreatita cronică la câine*".

Acest studiu descrie constatările/observațiile clinice, clinicopatologice și ultrasonografice, la grupul de pacienți canini cu pancreatită cronică și oferă dovezi că

pancreatita cronică este, o patologie importantă, din punct de vedere clinic, deoarece prezintă o serie de consecințe clinice care au dus la dezvoltarea altor patologii, precum insuficiența pancreatică exocrină și/sau endocrină (diabet zaharat), în unele cazuri.

Astfel, uneori, pancreatita cronică poate fi descoperită accidental, pacienții prezentând semnele clinice comune cu alte boli. În acest studiu 8 pacienți canini din cei 14 selectați pentru acest studiu, aveau alte boli concomitente la momentul prezentării la medicul veterinar (pentru că au dezvoltat insuficiență pancreatică exocrină și diabet zaharat).

Pentru acest studiu au fost selectați 14 de câini cu pancreatită cronică, aparținând diferitelor rase, cu vârste diferite care prezentau anorexie, vomă repetată (obișnuit, incoercibilă), chiar cu aspect hemoragic, deshidratarea moderată/severă, durere abdominală intensă, slăbiciunea generalizată, diaree (chiar melenă), febră, și rar icter. În afara coordonatelor clinice, pentru stabilirea unui diagnostic cert, sunt deosebit de importante și coordonatele paraclinice, și anume, dozarea serică a cTLI (canine trypsin-like immunoreactivity) și a cPLI (canine pancreatic lipase immunoreactivity). Astfel, la pacienții canini care au dezvoltat, pe lângă pancreatita cronică și insuficiență pancreatică exocrină, concentrația serică a cTLI (canine trypsin-like immunoreactivity) a fost <2.5 ng/mL, în timp ce la ceilalți pacienți a depășit valorile de 35 ng/mL, ceea ce confirmă pancreatita cronică. La pacienții cu pancreatită cronică s-a înregistrat leucocitoză ($10,6(1,4$ mii/mm³ sânge), pe baza creșterii semnificative a procentului de neutrofile, ce reprezintă o creștere semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,05$), față de grupul de pacienți clinic sănătoși. Înregistrarea unor niveluri variate ale concentrației serice a trigliceridelor, la pacienții canini cu pancreatită cronică, se datorează pierderii concomitentă a funcției exocrine, ceea ce conduce la o digestie defectuoasă a grăsimilor.

La examenul ecografic, pancreasul prezenta un contur neregulat, ecostructură neomogenă, ecogenitate evident crescută (pancreatită cronică sclero-infiltrativă), până la un aspect, mult mărit în volum cu infiltrații ecogene difuze, ce modifică ecogenitatea și ecostructura caracteristică. Peste 50% din cazuri prezentau anomalii ecografice ale intestinului și mezenterului adiacente pancreasului, inclusiv îngroșarea intestinului subțire și/sau a peretelui stomacal cu pierderea stratificării.

În cazul grupului de pacienți cu pancreatită cronică, obiectivele terapeutice dominante au fost: restabilirea rapidă a echilibrului hidroelectrolitic, managementul cu succes al vomei, managementul durerii și administrarea dietei specifice. În același context, suportul și restaurarea funcției pancreatice este esențială, în cazul pacienților cu această patologie.

Managementul durerii a constat în folosirea analgezicelor, precum, buprenorfina (0.01-0.05 mg/kg/zi administrat i.v., s.c., sau i.m. la 6-8 ore), sau fentanil (2-10 micrograme/kg/h, perfuzabil, după ce inițial, s-a administrat în doză de 2-4 micrograme/kg). Doza de fentanil a fost scăzută în funcție de fiecare caz în parte, și analgezia a fost îmbunătățită prin adăugarea lidocainei (0.02-0.04 mg/kg/min) și/sau a ketaminei (2-7 micrograme/kg/min). Tratamentul dietetic la pacienții din acest grup, a constat în administrarea unei hrane cu digestibilitate crescută și conținut scăzut în grăsimi, în tainuri mici și dese.

Caracterul inovativ al prezentului studiu constă în monitorizarea în detaliu, la pacienții canini, a mecanismelor fiziopatologice responsabile de o digestie defectuoasă dar și de o absorbție/asimilare deficitară, alături de monitorizarea consecințelor clinice și

nutriționale, în vederea stabilirii unui diagnostic cert și ulterior, în vederea asigurării unui management terapeutic și dietetic corespunzător.