

# La sindrome della sub-fertilità nella vacca da latte

**15 CREDITI ECM**

AUTORE

Alessandro Fantini

Facoltà di Medicina Veterinaria - Università di Perugia

## PRIMA PARTE

**Metabolismo e fertilità nella vacca da latte**

## SECONDA PARTE

**Nutrizione e fertilità nella vacca da latte**

## TERZA PARTE

**Influenza della nutrizione sulla corretta ripresa  
dell'attività ovarica**

## QUARTA PARTE

**Importanza di una corretta rilevazione dell'estro  
e del momento adatto alla fecondazione**

## QUINTA PARTE

**Principali patologie ovariche e uterine in grado  
di mettere a rischio l'instaurarsi della gravidanza**

Sponsor:



RESPONSABILE SCIENTIFICO

Fausto Cremonesi

Professore Ordinario,

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie

Università degli Studi di Milano

PERCORSO FORMATIVO:

# La sindrome della sub-fertilità nella vacca da latte

## QUINTA PARTE

# Principali patologie ovariche e uterine in grado di mettere a rischio l'instaurarsi della gravidanza

AUTORE: Alessandro Fantini  
Facoltà di Medicina Veterinaria - Università di Perugia

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Fausto Cremonesi  
Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie - Università degli Studi di Milano

**A**ffinché si instauri una gravidanza e si completi la gestazione, fino ad arrivare al parto, è necessario che le ovaie siano esenti da patologie, in quanto possono compromettere una corretta ovulazione. Inoltre, è fondamentale la qualità dell'oocita e un corpo luteo in grado di produrre adeguate quantità di progesterone, almeno inizialmente. Altrettanto importante è la capacità dell'utero di nutrire adeguatamente l'embrione, almeno fino alla placentazione, che avviene intorno al 35° giorno di gestazione.

### LE INFEZIONI DELL'UTERO

Le pareti dell'utero e delle corna uterine sono composte da tre strati: sierosa (strato esterno), strato muscolare (strato intermedio) e mucosa (strato interno). La componente muscolare è definita anche miometrio, costituito da due strati di muscolatura liscia, uno esterno longitudinale e uno interno trasversale. Tra i due strati, si trovano i vasi e le cellule nervose. Queste ultime sono stimolate dagli estrogeni e dall'ossitocina, in grado di conferire tonicità e stimolare la contrattilità uterina. Nella mucosa uterina, è possibile individuare tre componenti: l'epitelio superficiale, il *corion* e le ghiandole uterine. Sotto lo strato superficiale troviamo il *corion*, una strut-

tura costituita da fibre collagene con cellule reticolari, all'interno della quale sono ospitati linfociti, neutrofili e plasmacellule. Le ghiandole uterine si trovano tra gli spazi intercotiledonali, come invaginazioni dell'epitelio, e la loro funzione è secernere abbondanti quantità di muco durante il calore, utile alla nutrizione, al transito e alla capacitazione degli spermatozoi. Inoltre, durante la fase luteinica, le ghiandole uterine secernono un muco idoneo alla nutrizione dell'embrione, prima del suo attecchimento. Per infezioni dell'utero, si intendono tutti i processi infettivi che possono interessare l'endometrio e/o l'intero l'utero, ma possono anche essere definite come infezioni non specifiche, che riducono l'efficienza riproduttiva e, quindi, la redditività. Le infezioni uterine possono essere classificate in base al tipo (endometrite o metrite), all'epoca di insorgenza e al decorso (acuto, subacuto o cronico). La piometra rappresenta invece un caso a sé stante. Prima di affrontare il discorso riguardante le infezioni uterine, è opportuno definire alcuni termini. Innanzitutto, il periodo *post partum* corrisponde all'intervallo temporale tra il parto e la completa involuzione uterina. Tale periodo è ulteriormente suddiviso in puerperio (fase puerperale), fase intermedia e periodo *post* ovulatorio. Il puerperio è l'arco temporale compreso tra il parto e il momento in cui l'ipofisi torna ad essere sensibile al GnRH. La durata di questo periodo è generalmente di 7-14 giorni.

La fase intermedia rappresenta invece l'intervallo fra la fine del puerperio e la prima ovulazione, che può verificarsi in tempi molto variabili. Per periodo *post* ovulatorio, si intende l'arco temporale tra la prima ovulazione e la completa involuzione uterina, ossia quando il diametro delle corna uterine e della cervice è inferiore a 40 mm e le caruncole sono di nuovo epitelizzate. Con il termine "endometrite", si definisce qualsiasi processo infiammatorio a carico dell'endometrio, una struttura anatomica costituita da un epitelio ghiandolare e una mucosa sovrastante il miometrio. Al contrario, quando si parla di metrite, si intende indicare un processo infiammatorio a carico di tutti gli strati della parete uterina. Durante il periodo puerperale, si registra la riduzione più marcata del volume dell'utero. A secondamento avvenuto, l'utero pesa circa 10 kg, per arrivare a 2 kg in un periodo di circa dieci giorni. L'involuzione uterina inizia già 2 giorni dopo il parto e, dopo 5 giorni, le caruncole uterine cadono in necrosi e liquefazione; alla fine del periodo puerperale (15 giorni), inizia la rigenerazione dell'epitelio. In questa fase, la produzione di prostaglandine è massima (molecole che contribuiscono all'involuzione uterina), ma poi degrada progressivamente, fino a raggiungere i livelli normali 20 giorni dopo il parto. Circa il 90% delle bovine sviluppa un'endometrite moderata e fisiologica, sostenuta dai batteri ambientali penetrati durante il parto. La dissoluzione delle caruncole, che avviene nei primi 10 giorni dopo il parto, produce un materiale di colore variabile, dal biancastro al rossastro, fino al marrone scuro, detto "lochi". Nelle prime 48 ore dopo il parto, questo materiale è prodotto in notevole quantità (2 l) e, in seguito, si riduce, fino ad arrivare a 1 l al quinto giorno *post partum* e a 500 ml all'ottavo. Solo pochi millilitri caratterizzano invece la fase finale del puerperio. Il colore, al contrario dell'odore, non è legato a patologie endometriali. Un odore intenso e fetido è espressione di infiammazione uterina; in questo caso, è ragionevole sospettare la presenza di una metrite puerperale. Nella fase intermedia, o meglio alla terza settimana, la mucosa uterina è del tutto rigenerata e la bovina, nella fase successiva, potrebbe iniziare una nuova gravidanza. Le vacche sane riducono o eliminano completamente i germi patogeni che invadono l'utero dopo il parto. In questa fase, è possibile riscontare sia metrite sia endometrite. Le metriti di questo periodo sono definite croniche. Nel periodo *post* ovulatorio, oltre a metriti ed endometriti, è possibile l'insorgenza di una piometra, ossia di un grave processo infiammatorio a carattere purulento. Per la presenza del corpo luteo e, quindi, data la chiusura della cervice, il pus non può raggiungere l'esterno e si accumula nel lume uterino. L'utero è un ambiente normalmente sterile ma, in concomitanza del parto, la cervice si apre, consentendo la penetrazione dei batteri ambientali (cute, feci). Normalmente i batteri sono eliminati, ma al-

meno il 20% delle bovine non è in grado di effettuare il risanamento dell'ambiente uterino, con conseguente sviluppo di metrite. Quest'ultima, nel 10-15% degli allevamenti, può persistere sotto forma di endometrite. Il dato allarmante è che le bovine in cui l'endometrite va incontro a risoluzione hanno un tasso di concepimento inferiore del 20% rispetto alle bovine che non si sono mai ammalate, mentre il 3% diventa sterile.

## GLI AGENTI PATOGENI

Nel *post partum*, il lume uterino consente la crescita di una notevole varietà di batteri, sia anaerobi sia aerobi. Molti dei batteri opportunisti che troviamo in utero sono rimossi e, per alcune settimane dopo il parto, si osserva l'alternarsi di condizioni di risanamento e infezione. Le specie batteriche che possono essere isolate dal lume uterino sono più di 30 e sono classificate in patogene, potenzialmente patogene e opportuniste. Al gruppo delle specie patogene, così definite in quanto associate a lesioni uterine, appartengono *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* e *Prevotella spp.* Con la definizione "potenziali patogeni", si intendono tutti i batteri presenti in utero, non necessariamente associati a patologie. Infine, gli opportunisti sono rappresentati da specie batteriche non patogene, che colonizzano l'utero dopo il parto. Interessante è notare l'azione sinergica che esercitano *E. coli*, *A. pyogenes* e *Prevotella* sull'insorgenza dell'endometrite, sulla sua gravità e sul suo decorso. Dopo il parto, il primo batterio ad essere individuato a livello uterino è *E. coli*, fin dai primissimi giorni e in percentuale dominante. *E. coli* rende l'utero particolarmente suscettibile all'infezione da *A. pyogenes*, con conseguente insorgenza di gravi endometriti. *A. pyogenes*, a sua volta, produce un fattore di crescita per *F. necrophorus*. Man mano che la bovina si allontana dal parto, gli isolamenti batterici si riducono e la presenza di *A. pyogenes*, 28-35 giorni dopo il parto, è associata a un ridotto tasso di concepimento. L'inoculazione di *A. pyogenes* ed *E. coli* evoca una risposta anticorpale che aiuta l'utero a contenere la durata e la gravità dell'infezione, anche se il ruolo dell'immunità specifica rimane ancora non ben definito. Nelle fasi iniziali, il meccanismo difensivo più importante è quello cellulo-mediato, anche contro batteri non opsonizzati dagli anticorpi. La fagocitosi è un'attività che compete fondamentalmente ai polimorfonucleati (PMN) e agli altri leucociti. I cambiamenti dell'assetto ormonale, tipici del periparto, possono interferire con l'efficacia dell'immunità innata della vacca da latte. La somatotropina induce la produzione, da parte delle cellule epatiche, di IGF-1 e, per questo motivo, la sua concentrazione nel periparto è bassa. Tale assetto ormonale può essere ulteriormente com-

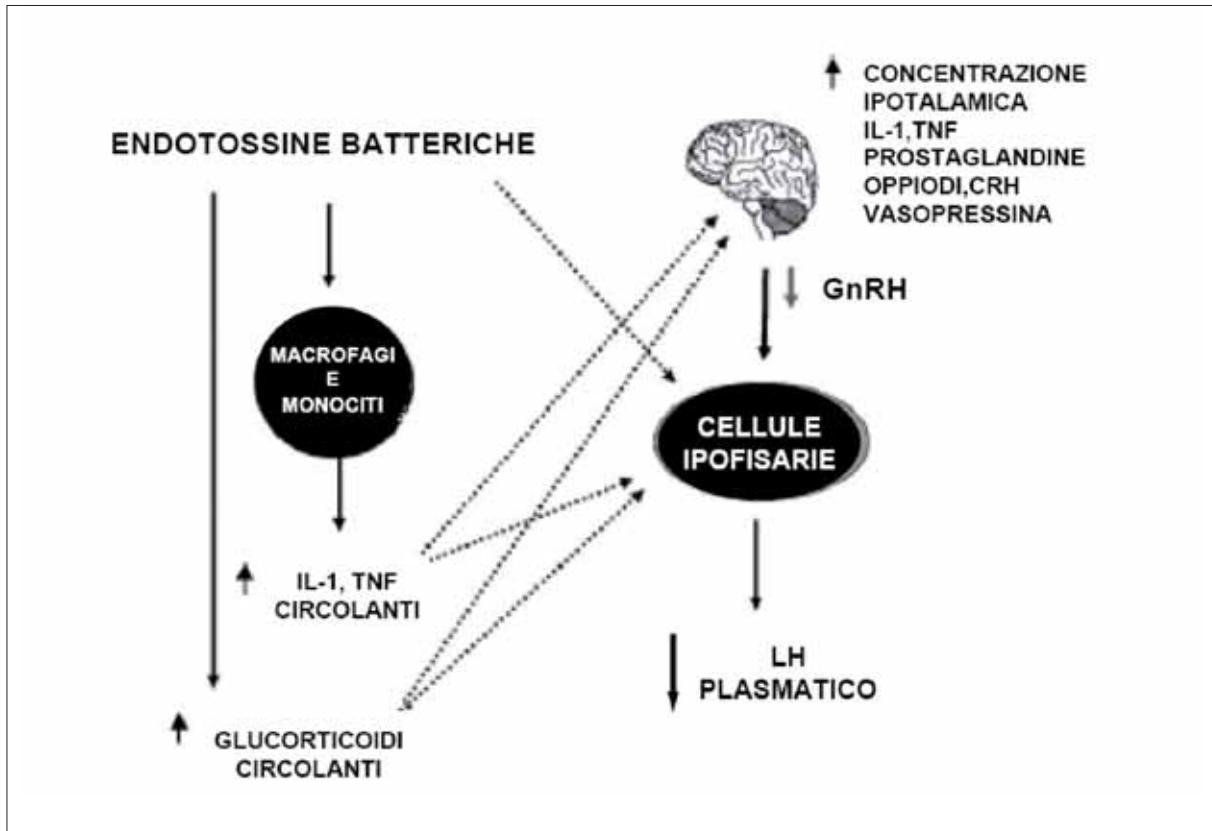


Figura 1. Possibili mediatori della soppressione endotossica della concentrazione di LH in circolo.

promesso dalla presenza di corpi chetonici ematici. L'IGF-1 e le proteine ad esso associate influenzano la sopravvivenza cellulare, l'apoptosi e la funzionalità dei PMN. Nel periparto, la presenza di NEFA e BHBA altera la capacità di migrazione, la fagocitosi e l'abilità nel distruggere il batterio fagocitato; nei primi tre giorni dopo il parto, una concentrazione di BHBA >1 mmol/l predispone la bovina alle mastiti cliniche e alla metrite puerperale. In questa fase, un meccanismo difensivo molto importante è la contrattilità del miometrio, in quanto consente la totale ed efficace espulsione dei lochi e, quindi, della flora batterica patogena e non, presente nell'utero. Tuttavia, è contraddittoria la mancanza di correlazione tra il calcio ionizzato plasmatico e la contrattilità uterina. La presenza in utero della massa batterica è direttamente correlata con un aumento della concentrazione di endotossine. Queste ultime, derivanti essenzialmente dalla parete cellulare dei batteri Gram negativi, sono la conseguenza dell'intensa proliferazione e morte batterica e, per la loro natura chimica, sono definite lipopolisaccaridi (LPS). Gli LPS batterici sono rappresentati dalla porzione glicolipidica (lipide A) della parete interna dei batteri Gram negativi. Gli LPS possono diffondere dall'utero, così come da altri distretti (mammella, rumine e intestino), nel sangue periferico e nel fluido follicolare e raggiungere l'i-

potalamo. Le tossine LPS stimolano la produzione di citochine, come l'IL-1 e il TNF, le prostaglandine, l'ACTH e il cortisolo. In presenza di elevate concentrazioni di LPS, si riduce la concentrazione ematica di estrogeni, LH e progesterone, ma non quella di FSH. Questo "riassetto" ormonale è dovuto all'azione diretta delle citochine e dei glucocorticoidi a livello ipotalamico, dove si osserva un aumento della concentrazione di citochine, prostaglandine, oppioidi, CRH e vasopressina. Tale condizione inibisce la secrezione di GnRH e conseguentemente la secrezione ipofisaria di LH. La presenza di LPS nel liquido follicolare inibisce la produzione di estrogeni e, a livello di corpo luteo, quella di progesterone. Quindi, l'infezione batterica uterina può sopprimere la secrezione di LH, la steroidogenesi follicolare, con conseguente aumento della lunghezza della fase luteinica, e lo sviluppo di follicoli e di corpi lutei di minori dimensioni. Queste interferenze sullo sviluppo del follicolo e del corpo luteo si ripercuotono a lungo, concorrendo negativamente sulla ripresa dell'attività ovarica dopo il parto e sulla conseguente qualità dell'ocita (figura 1). Quando la presenza di batteri, più o meno patogeni, supera la capacità del sistema immunitario di tenere sotto controllo la situazione, insorgono le forme cliniche classificate come metriti puerperali, endometriti e piometre.

## LA METRITE PUERPERALE

La metrite puerperale è una complicazione batterica della fase puerperale; pertanto, si verifica nelle prime due settimane dopo il parto, tipicamente tra il 4° e il 10° giorno, ed è caratterizzata da un essudato fetido e maleodorante di colore rosso-bruno, contenente brandelli necrotici. La parete uterina appare inizialmente sottile, poi edematosa. La metrite puerperale può essere associata a segni sistemici, come sonnolenza, prostrazione e febbre ( $>39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), e la sua incidenza negli allevamenti può variare dal 2,2 al 37,3%. I processi infiammatori e degenerativi, unitamente all'infezione batterica, possono interessare non solo l'endometrio, ma anche la sub-mucosa e gli strati più profondi della parete uterina, causando danni che dall'epitelio ghiandolare possono estendersi a tutto l'organo. I batteri evidenziati in corso di metrite puerperale sono *A. pyogenes* (33-83%), *E. coli* (67-85%) e Gram negativi anaerobi, come *F. necrophorus*, *Bacteroides* spp. e *Prevotella* spp. (49-67%). In caso di metrite puerperale, nell'essudato patologico si rinvencono frequentemente streptococchi non emolitici e *Mannheimia haemolytica*. La ridotta contrattilità uterina e l'alterata funzionalità dei neutrofili, in termini di migrazione, fagocitosi e scoppio respiratorio, condizionano l'insorgenza e la gravità della metrite puerperale della vacca da latte. La presenza dei batteri e dei fattori condizionanti, come il ristagno dei lochi, una progressiva distocia e la ritenzione placentare, determinano una massiccia liberazione di endotossine (LPS), che stimolano, per chemiotassi, la migrazione dei leucociti dal sangue verso il lume dell'utero. Questa azione primaria parte essenzialmente dalla liberazione, da parte dei macrofagi, di istamina e citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ ) e dall'attivazione di enzimi come la fosfolipasi A2, la cicloossigenasi-2 e la 5-lipossigenasi. Questo gruppo di enzimi promuove la sintesi e la secrezione di alcune prostaglandine, come la PGF $_{2\alpha}$  e la PGE $_2$ . La prima di questi eicosanoidi ha proprietà luteolitiche e immunostimolanti, nonché la capacità di stimolare la contrattilità uterina. Nelle prime 2-3 settimane dopo il parto, aumenta il livello plasmatico di PGF $_{2\alpha}$  e di PGFM inattivo. La presenza di PGFM coincide con la rapida regressione dell'utero. L'altra prostaglandina, la PGE $_2$ , prodotta dall'endometrio e dalle cellule dello stroma sotto la stimolazione delle endotossine, ha attività immunosoppressiva e luteotropica. Le citochine e alcune delle altre sostanze prodotte dai macrofagi attivati raggiungono il sistema nervoso centrale, alterando la produzione e la secrezione di neurotrasmettitori e ormoni come il cortisolo, le catecolamine, la prolattina, il GH, l'IGF-1, l'insulina, il glucagone, la leptina, gli ormoni tiroidei e l'LH. Contemporaneamente, si osserva anche una maggiore produzione di proteine della fa-

se acuta, soprattutto l' $\alpha_1$ -AG e l'aptoglobina (HP). Queste profonde modificazioni inducono febbre, letargia, anoressia e cambiamenti nel metabolismo energetico, proteico e minerale, con perdita di peso e aggravamento del NEBAL. Nei casi molto gravi, si può verificare ipotensione, tachicardia e diarrea. La fase in cui può insorgere una metrite puerperale coincide con il reclutamento della prima corte follicolare e l'emergenza e la selezione del primo follicolo dominante. A causa della ridotta produzione di LH, estrogeni, insulina e IGF-1, la ripresa dell'attività ovarica dopo il parto risulta compromessa. La diagnosi di metrite puerperale è relativamente semplice. Il sintomo primario è uno scolo vaginale acquoso, particolarmente fetido e di colore rosso-bruno, rilevabile nelle bovine in puerperio. Nelle forme molto gravi, lo scolo appare alterato già dal 3° giorno dopo il parto, mentre in quelle più leggere dal 6° al 10° giorno. L'utero delle bovine con metrite puerperale appare edematoso e assottigliato. I sintomi generali, in particolare la febbre, non sempre sono presenti; infatti, è bene sottolineare che, per questa infezione uterina, l'ipertermia non è patognomonica.

## ENDOMETRITE CLINICA E PIOMETRA

Per endometrite clinica si intende la presenza di materiale muco-purulento e purulento nell'utero di bovine che si trovano nella fase successiva al puerperio, ossia 14 giorni dopo il parto. L'incidenza è molto variabile (7,5-61,6%). L'essudato patologico che caratterizza l'endometrite clinica può essere mucopurulento, ossia costituito per il 50% da pus e per il 50% da muco, o purulento, quando la concentrazione di pus supera il 50%. A causa dell'apertura della cervice, l'essudato patologico esce dall'utero e invade il lume vaginale. L'infezione è in genere sostenuta da *A. pyogenes* e batteri Gram negativi anaerobi, derivanti da metriti puerperali persistenti o recenti e da successive contaminazioni esterne. In caso d'endometrite, l'isolamento di *E. coli* è raro. Questa patologia è caratterizzata dal coinvolgimento del solo endometrio e, solo raramente, l'infezione si estende allo strato spongiforme sottostante. Si osserva un cambiamento degenerativo dell'epitelio superficiale, con congestione vascolare ed edema dello stroma. A causa dell'infezione, un potente stimolo chemiotattico richiama dal sangue i PMN, i linfociti e le plasmacellule, con un'imponente produzione locale di TNF $\alpha$ , leucotrieni ed eicosanoidi (PGE $_2$  e PGF $_{2\alpha}$ ). Dato lo scarso assorbimento di citochine da parte dell'utero, l'endometrite clinica non è associata a nessuna sintomatologia generale e non si registra alcun calo della produzione di latte. Si osserva iperemia e congestione a carico dell'endometrio, mentre le cellule superficiali desquamano e necrotizzano. Pertanto, l'essudato patologico

è costituito dalle cellule immunitarie e dal materiale necrotico proveniente dalla distruzione dell'epitelio superficiale. Nella forma cronica, il tessuto cicatriziale può sostituire il tessuto funzionale dell'endometrio, con conseguente fibrosi perighiandolare, degenerazione cistica e atrofia delle ghiandole uterine. La piometra è sostanzialmente un'endometrite clinica, che insorge nelle bovine in cui è già avvenuta la ripresa dell'attività ovarica. Infatti, la presenza del corpo luteo, con la conseguente produzione di progesterone, determina la chiusura della cervice e, quindi, l'accumulo del materiale muco-purulento nel lume uterino. La diagnosi d'endometrite clinica è relativamente semplice, anche se i criteri di valutazione sono spesso molto soggettivi. La diagnosi si basa sulla presenza di essudato patologico a livello vaginale e sulla valutazione delle dimensioni dell'utero, tenendo presente che, a 3-5 settimane, non è ancora completamente involuto. L'endometrite clinica e la piometra non sono caratterizzate né da sintomi generali, né da calo della produzione latte. Inoltre, la sola palpazione transrettale, se non associata a un esame con il vaginoscopio, non consente di diagnosticare con precisione questo gruppo di patologie. LeBlanc, in un importante studio effettuato su 1.865 bovine in 27 allevamenti, ha riscontrato un'incidenza dell'endometrite clinica pari al 16,9% negli animali visitati tra il 20° e il 33° giorno *post partum*. LeBlanc ha pertanto definito l'endometrite clinica come la patologia uterina che, 21 giorni dopo il parto e quindi dopo il puerperio, determina la presenza di un essudato muco-purulento o purulento, a volte maleodorante, in vagina, unitamente a un diametro della cervice >7,5 cm. In ogni caso, la presenza di un essudato vaginale oltre il 26° giorno dopo il parto è considerata patologica. Un'alternativa al vaginoscopio è lo strumento messo a punto da G. Reddle (Nuova Zelanda), denominato "metricheck". Secondo l'autore, prima del 2004, anno di presentazione dello strumento, la percentuale d'endometrite clinica riscontrata in 4.554 vacche di 15 allevamenti, era del 10%. La diagnosi di piometra è relativamente ancora più semplice e si basa sulla palpazione transrettale o sull'ultrasonografia. Questi esami consentono di individuare un aumento delle dimensioni dell'utero e la presenza d'essudato nel lume uterino, contemporaneamente alla presenza di un corpo luteo e di una cervice chiusa.

## ENDOMETRITE SUBCLINICA

L'endometrite subclinica è un'infezione cronica e inapparente dell'endometrio, caratterizzata da un'elevata infiltrazione di PMN. Tale patologia insorge al completamento istologico dell'involuzione uterina, ossia 8 settimane dopo il parto. La sintomatologia clinica è inesistente, in quanto non sono

presenti sintomi generali o alterazioni dell'essudato uterino. La bovina con endometrite sub-clinica non è fertile. In genere, per diagnosticare le patologie uterine, si ricorre alla palpazione transrettale e all'ultrasonografia. In questo caso, l'unica possibilità diagnostica è data dalla valutazione quantitativa dei PMN in utero (citologia endometriale, EC). La tecnica impiegata è il *cytobrush*, adattata ai grossi animali. I valori normali dipendono dalla distanza dal parto. Il sospetto d'endometrite subclinica insorge quando si riscontra più del 18% di PMN, a 20-33 giorni dopo il parto, mentre l'EC è considerato positivo con PMN >10%, a 34-47 giorni dopo il parto. In ogni caso, l'utero della bovina è sano quando i PMN sono <5%. Le positività in allevamento possono essere molto elevate. Secondo Gilbert, è possibile riscontrare prevalenze del 53%, con variazioni dal 37 al 74%.

## Principi di terapia e prevenzione

Nella bovina da latte, la prevenzione gioca un ruolo fondamentale nella riduzione dell'incidenza del complesso metrite-endometrite. Fondamentale è la riduzione dell'incidenza di determinate condizioni, come la ritenzione placentare (RFM), le ipocalcemie *post partum*, le distocie e la gemellarità. Per quanto riguarda le prime due patologie, è importante la gestione della preparazione al parto, al fine di evitare gli stress derivanti dal sovraffollamento, e garantire un apporto corretto di nutrienti come proteina, energia e minerali. Altrettanto importante è assicurare un apporto adeguato di principi attivi antiossidanti come la vitamina E, il selenio, il rame, lo zinco e il manganese. In asciutta, la prevenzione delle ipocalcemie *post partum* aiuta in modo determinante la contrattilità uterina e, quindi, la possibilità di un rapido svuotamento dei lochi e la riduzione delle infezioni uterine. Le distocie e la gemellarità possono essere prevenute quasi solo esclusivamente attraverso l'attenta scelta dei tori, sempre ricordando che la predisposizione alla gemellarità è caratteristica degli animali di alto potenziale genetico, per l'aumento dell'incidenza della doppia ovulazione. Inoltre, per la prevenzione delle infezioni uterine è decisiva l'igiene degli ambienti in cui le bovine partoriscono e delle attrezzature impiegate. Pertanto, igiene e precocità di intervento giocano un ruolo fondamentale nel controllare l'insorgenza e nel favorire la guarigione delle patologie uterine. Consigliabili sono le visite ginecologiche nel *post partum*, tramite palpazione transrettale e impiego del vaginoscopio, che dovrebbero essere idealmente realizzate a 1-3, 6-10, 14-21, 28-35 giorni dopo il parto. Nei grandi allevamenti, in genere, il veterinario concentra i suoi interventi in una settimana. Un altro fattore d'estrema importanza, è l'adozione di uno schema diagnostico che consente l'individuazione dell'endometrite subclinica a 40-60 giorni dopo il parto. Per mitigare gli effetti predisponenti e nega-



tivi della RFM, delle distocie e delle ipocalcemie è utile, dopo il parto, la stimolazione della contrattilità uterina tramite la somministrazione di prostaglandine e ossitocine. L'uso di questi principi attivi aiuta a prevenire il ristagno uterino dei lochi e, quindi, le infezioni conseguenti. È particolarmente importante combattere la presenza *E. coli* a livello uterino nel periodo *post partum*, in quanto è in grado di favorire, dapprima la presenza di *A. pyogenes* e, successivamente, di Gram negativi anaerobi. L'antibiotico tradizionalmente utilizzato per combattere le infezioni uterine è l'ossitetraciclina (OTC), sebbene la sua somministrazione presenti alcuni svantaggi; innanzitutto, questa molecola esercita un'azione irritante a livello uterino e, secondariamente, il suo frequente uso negli anni ha portato a un aumento della MIC, tanto che è necessario somministrarne 3-4 g per almeno 3-5 giorni. Per la terapia antibiotica sistemica o locale, sono utili le cefalosporine di terza o quarta generazione, in quanto caratterizzate da un breve tempo di sospensione e MIC ridotta. Il trattamento sistemico con antibiotici è giustificato solo in presenza di metriti puerperali, quando il processo infettivo interessa tutto l'utero, preferibilmente in associazione con antinfiammatori non steroidei e, se necessario, un'adeguata terapia elettrolitica. Per il trattamento delle endometriti subcliniche è consigliabile il cephapirin, associato a una prostaglandina per via generale, già 20-30 giorni dopo il parto, mentre, in caso di metriti puerperali, sono stati ottenuti risultati più che soddisfacenti con il ceftiofur, una cefalosporina attiva contro i principali patogeni uterini. Molto importante è l'uso delle prostaglandine, non solo per l'effetto luteolitico che esercitano in caso di piometra ma, più in generale, per la loro azione in caso di endometrite. In un lavoro del 2004, Melender *et al.* hanno verificato l'effetto di una doppia inoculazione di prostaglandine, a distanza di 8 ore, 8 giorni dopo il parto, valutando la concentrazione ematica di proteine nella fase acuta, come espressione dell'andamento dell'infiammazione uterina. I ricercatori hanno riscontrato un effetto positivo del trattamento sulle *performances* riproduttive degli animali trattati rispetto agli animali controllo.

## LE CISTI OVARICHE

Le cisti ovariche bovine (CO) o la degenerazione cistica delle ovaie è una condizione patologica risultante dalla mancata ovulazione dei follicoli pre-ovulatori. Le cisti possono insorgere in qualsiasi stadio della lattazione, anche se l'incidenza più alta si riscontra 40-150 giorni dopo il parto, nelle bovine adulte e nei mesi invernali. La produttività dei singoli soggetti sembrerebbe rappresentare un fattore di rischio, anche se questa ipotesi non trova un consenso unanime. Secondo quanto riportato dagli stu-

di disponibili in letteratura, l'incidenza media delle CO varia dal 9 al 25%. Molti sono i fattori che alterano la comunicazione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, o meglio, che interferiscono sul *feedback* positivo tra estradiolo follicolare e secrezione di GnRH. Tra i principali fattori predisponenti, si devono annoverare i disordini metabolici, lo stress, le infezioni uterine, le zoppie e una discreta predisposizione genetica. Dopo il parto, la bovina subisce profonde modificazioni ormonali, caratterizzate da una ridotta produzione di insulina e IGF-1 e da un calo, appena dopo il parto, della concentrazione di estrogeni. Contemporaneamente, la bovina acquisisce un inevitabile NEBAL, per lo squilibrio tra produzione e capacità di ingerire una proporzionale quantità di nutrienti (figura 2). Tra i fattori causali delle CO, sembrerebbe avere un ruolo l'insulino-resistenza, derivante da una continua sovrastimolazione, da parte dell'alimento, della secrezione di insulina; questa condizione caratterizza quasi tutto il ciclo produttivo della vacca da latte e, soprattutto, il primo terzo della lattazione. Altri fattori causali sono la carenza di  $\beta$ -carotene, l'eccesso di selenio, alcune micotossine, la presenza di sostanze estrogeno-simili, come alcuni inquinanti ambientali, o i fitormoni presenti nelle leguminose. Inoltre, non deve essere trascurato il ruolo rivestito dello stress ossidativo. Dopo il parto e dopo l'espulsione degli invogli fetali, a causa della brusca caduta della concentrazione di estrogeni circolanti, si assiste a un aumento della produzione ipofisaria di FSH che, a sua volta, stimola la crescita follicolare, fin dalla prima settimana dopo il parto. Alle ondate follicolari, segue la selezione del primo follicolo dominante, in genere caratterizzato da una ridotta produzione di estrogeni; il primo follicolo non sarà quindi in grado di indurre un'adeguata attività pulsatile per la produzione ipofisaria di LH e, di conseguenza, difficilmente potrà arrivare a piena maturazione e alla conseguente ovulazione. In questa fase, la scarsa secrezione di IGF-1 non consente la piena funzionalità del follicolo. Pertanto, la ridotta produzione di LH e IGF-1 dopo il parto, condizione fisiologica fortemente condizionata dall'entità del NEBAL, non consente ai follicoli delle prime ondate follicolari di giungere all'ovulazione. Inoltre, in questa fase molto precoce, i neuroni che rilasciano GnRH non esprimono appieno i recettori per l'estradiolo. In condizioni normali, ma nella realtà poco riscontrabili, il *feedback* positivo estrogeni follicolari-neuroni ipotalamici secernenti GnRH si osserva dopo due settimane e, sebbene l'ovulazione avvenga, solo il 50% dei soggetti manifesta un comportamento estrale. In genere, la prima ovulazione avviene a livello dell'ovaio controlaterale al corno uterino che ha accolto il feto durante la precedente gravidanza. Al completamento dell'involutione uterina e, quindi, oltre il 30° giorno *post partum*, la frequenza dei cicli estrali e le ovulazioni tor-

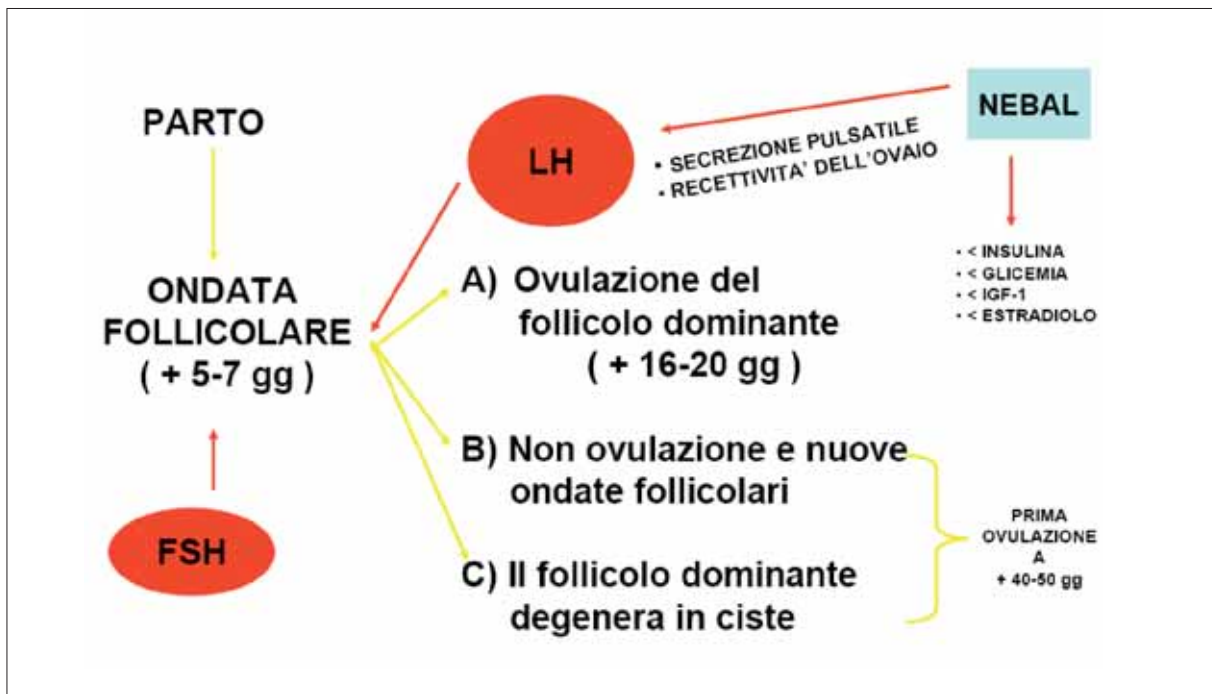


Figura 2. Modificazioni ormonali dopo il parto.

nano normali, a meno che non intervengono situazioni metaboliche e/o patologiche. È bene ricordare, per meglio inquadrare le degenerazioni cistiche dei follicoli, che la fase di sviluppo follicolare, in cui il follicolo possiede un diametro <3 mm, è indipendente dalle gonadotropine ipofisarie, mentre il suo sviluppo dipende dall'FSH quando il diametro è pari a 3-10 mm. Successivamente, fino alla fase preovulatoria, la crescita dei follicoli e la loro capacità di produrre ormoni steroidei è condizionata dall'IGF-1 e dall'LH. In particolare, un'adeguata concentrazione ematica di IGF-1 stimola sia la steroidogenesi follicolare sia la crescita stessa del follicolo, aumentando la sensibilità del follicolo dominante all'FSH e all'LH. La maggior parte dei follicoli estrogenici e ovulatori emerge dopo il *nadir* del NEBAL. A questo punto, è fondamentale definire cosa si intende per cisti ovarica. Per CO si intende un follicolo con un diametro >25 mm, che persiste sull'ovaio per oltre 10 giorni, in assenza di corpi lutei, o follicoli multipli con un diametro >15 mm, che persistono per almeno 7 giorni. In ogni caso, qualsiasi follicolo con un diametro >17 mm può essere potenzialmente una CO. Le CO non sono strutture statiche, in quanto possono persistere, luteinizzare o diventare atresiche. Le bovine con cisti hanno ondate follicolari che possono portare all'ovulazione o alla formazione di altre cisti. In seguito, vedremo che le cisti ovariche possono essere ulteriormente suddivise in follicolari e luteiniche. La vacca cistica può esibire ninfomania o cicli estrali irregolari, ma l'anaestro è il segno clinico più comune. Uno dei problemi maggiori della vacca da

latte HMG è la ripresa dell'attività ovarica dopo il parto e, quindi, è importante differenziare le CO dall'anaestro *post partum*. L'anaestro *post partum* è stato diffusamente trattato in una specifica sezione di questo percorso formativo; pertanto, è sufficiente ricordare che, in questo periodo, la nutrizione gioca un ruolo fondamentale. La visita ginecologica evidenzia la presenza di un singolo follicolo non estrogenico, di diametro <18 mm, e di pochi follicoli decisamente più piccoli, di diametro <8 mm. Lo scarso apporto di nutrienti, o meglio, la mancanza d'equilibrio nell'apporto di nutrienti alla base del NEBAL, si evidenzia con un basso BCS. Questo quadro metabolico è associato a una scarsa secrezione di FSH (aspetto molto controverso) e a un'insufficiente produzione di IGF-1 e LH. Le ovaie sono quindi piccole e lo sviluppo follicolare minimo, con conseguente ridotta produzione d'estradiolo; ne deriva l'assenza d'ovulazione e del comportamento estrale. Dato che l'IGF-1 e il colesterolo, precursore degli ormoni steroidei, sono prodotti dal fegato, la piena funzionalità di questo organo è di enorme importanza. Le bovine con lipidosi epatica, anche di media entità, riducono la produzione di colesterolo e IGF-1, con ripercussioni assolutamente negative sullo sviluppo follicolare e sulla capacità d'ovulare ed esibire un corretto comportamento estrale. A differenza dell'anaestro *post partum*, le CO possono formarsi in qualsiasi stadio della lattazione, in seguito all'alterazione del *feedback* positivo tra estradiolo e GnRH. In questa fase, lo stress può rappresentare un fattore di rischio molto importante. Oltre allo stress comportamentale,



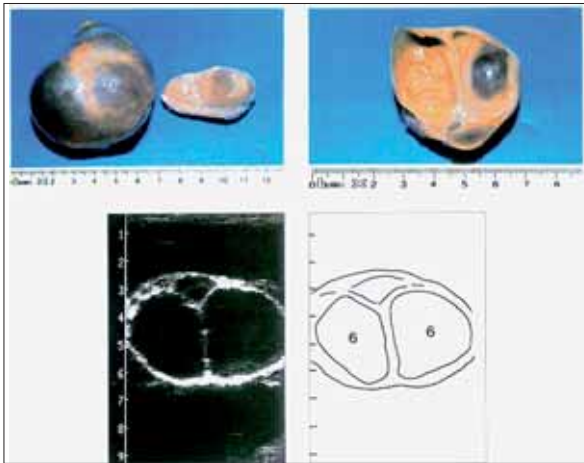


Foto 1. Cisti follicolinica.

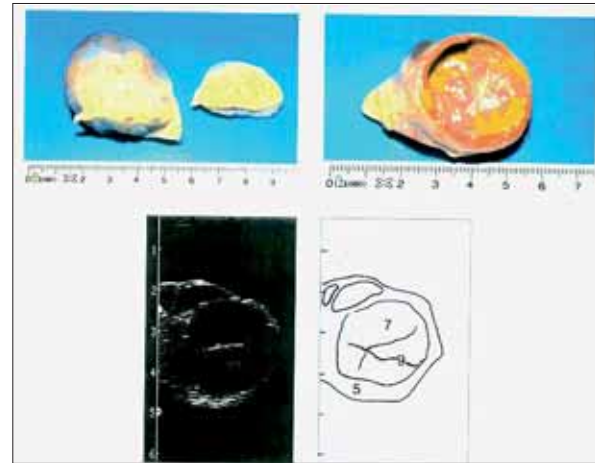


Foto 2. Cisti luteinica.

un ruolo sicuramente non trascurabile deve essere riconosciuto alle endotossine (LPS) prodotte dai Gram negativi, presenti a livello di utero, mammella e apparato gastroenterico. La presenza di LPS stimola la produzione di diverse sostanze, come le interleuchine (TNF e IL-1), gli ormoni glucocorticoidi e le prostaglandine. Le interleuchine agiscono a livello ipotalamico, inibendo la secrezione di GnRH e, conseguentemente, di LH. Inoltre, le LPS possono interferire direttamente a livello ipofisario sulla secrezione di LH. Nella diagnostica delle cisti ovariche è importante differenziare le cisti luteiniche dalle cisti follicoliniche (foto 1 e 2), non tanto per i risvolti terapeutici, ma soprattutto profilattici. La sensibilità e la specificità dell'esplorazione rettale (ER) è molto bassa, mentre la diagnostica ecografica (USG) è più efficace per le cisti luteiniche rispetto alle cisti follicoliniche. L'USG, associata al dosaggio del progesterone, ha un'alta specificità e sensibilità per le cisti luteiniche, che producono questo ormone in quantità superiori alle cisti follicolari e inferiori rispetto al corpo luteo. Con l'ER si può escludere la presenza del corpo luteo e valutare la tonicità dell'utero, aspetto particolarmente significativo ai fini della diagnosi di CO. Inoltre, l'USG è un valido aiuto per confermare l'assenza di un corpo luteo e determinare la taglia del follicolo, nonché il grado di luteinizzazione. La misurazione del livello di progesterone serve per determinare il grado di luteinizzazione della cisti. Un'altra diagnosi differenziale di estrema importanza è quella tra cisti luteiniche e corpo luteo. La cisti luteinica è una patologia ovarica derivante dai follicoli che, pur non avendo ovulato, vanno incontro a luteinizzazione e presentano una cavità interna in concomitanza con lo sviluppo del corpo luteo. All'esplorazione rettale, il corpo luteo presenta una linea di demarcazione e una netta distorsione sulla linea dell'ovaio. L'esplorazione rettale ha una bassa specificità e sensibilità per individuare la luteinizzazione del follicolo, ma il problema è risolvibile con l'adozione del-



Foto 3. Utero con ovaie cistiche.

la USG. Molto più importante della diagnosi differenziale tra cisti follicoliniche e luteiniche è la distinzione tra cisti ovariche e follicolo preovulatorio (foto 3). La diagnosi differenziale si basa essenzialmente sul numero e la taglia dei follicoli e, soprattutto, sull'assenza di tonicità uterina. Per definire alla ER le CO, si parla di follicoli multipli più grandi del normale, associati a un utero flaccido. Le bovine, nella fase di proestro, hanno già un utero tonico e turgido a causa dell'ossitocina prodotta a seguito della luteolisi del corpo luteo del ciclo precedente. È comunque bene sottolineare che le CO sono diagnosticate anche dopo il "fallimento" dell'ovulazione e che, in questo periodo, l'utero risulta flaccido e poco tonico. L'USG è un valido aiuto per la determinazione del numero dei follicoli e la loro taglia. Pertanto, per cisti ovarica, si intende la presenza, a livello ovarico, di follicoli multipli con un diametro di 18-20 mm, l'assenza di corpi lutei associati, la presenza di scarsa tonicità uterina e calori assenti o molto irregolari. La caratteristica distintiva è la persistenza; quindi, è indispensabile la conferma diagnostica dopo 7-10 giorni.

**Principi di terapia**

Molte CO, che si sviluppano nell'immediato *post partum*, regrediscono e il 20% circa delle bovine riprende spontaneamente la normale ciclicità follicolare dopo un episodio di CO. Secondo alcuni autori, non è consigliabile intervenire farmacologicamente o meccanicamente su cisti diagnosticate prima del 50° giorno *post partum*, anche se questa opinione non trova un consenso unanime. La rottura manuale delle CO è una pratica sconsigliabile, in quanto può essere causa di emorragie e determinare la formazione di aderenze. La terapia si basa sulla somministrazione di sostanze in grado di stimolare il rilascio di un'adeguata quantità di LH e di in-

durre la lisi del corpo luteo. I principi attivi maggiormente impiegati sono il GnRH, le prostaglandine, il progesterone e l'HCG. Il GnRH stimola il rilascio di LH ipofisario e, pertanto, la rottura della CO e la luteinizzazione delle cellule della teca interna, con conseguente sintesi di progesterone (P4). Frequente anche l'adozione di una dose unica di PGF2 $\alpha$  ad attività luteolitica, seguita da GnRH, dopo 7-14 giorni. Complementare a queste tecniche è l'uso di progesterone somministrato con PRID (*Progesterone Releasing Intravaginal Device*) e rimosso dopo una settimana dall'impianto, per indurre un blocco dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie e la successiva massiccia liberazione di LH.