

RIPRODUZIONE

Complesso metrite-endometrite

Giovanni Gemmi, Elisa Ferrari, Cristina Maraboli

Medici veterinari, liberi professionisti, Bovinevet – Bovine Ultrasound Services, Premosello Chiovena, VB

RIASSUNTO

Le infezioni-infiammazioni uterine rientrano tra le principali malattie dell'allevamento bovino. Date le gravi conseguenze economiche per l'allevatore, è fondamentale garantire una rapida e corretta diagnosi, indispensabile per impostare il corretto trattamento. Ma come per tutte le malattie gioca un ruolo di primo piano anche la prevenzione, che passa necessariamente dalla corretta conoscenza dell'eziopatogenesi di queste patologie.

Parole chiave: metrite, endometrite, patogenesi, diagnosi, trattamento, vacca da latte, bovino da carne.

SUMMARY**Metritis-endometritis complex**

Uterine infections-inflammations are among the major diseases of cattle. Given the serious economic consequences for the farmer, it is essential to ensure a rapid and correct diagnosis to set the proper treatment. But, as with all diseases, prevention plays an important role as well, and it is necessarily connected with the correct knowledge of the etiopathogenesis of these diseases.

Keywords: metritis, endometritis, pathogenesis, diagnosis, treatment, dairy cow, beef cattle.

Le infezioni-infiammazioni uterine sono patologie molto importanti nell'allevamento del bovino da latte e da carne. Incidono economicamente in modo importante (ogni metrite-endometrite costa all'incirca 300 €), determinando un peggioramento delle *performances* riproduttive della mandria, attraverso un allungamento del periodo parto-concepimento (aumento dei giorni open), aumentando il numero di inseminazioni per vacca gravida, innalzando il tasso di riforma (soprattutto nei primi 60 giorni di lattazione) e determinando un aumento dei tassi di morte embrionale precoce e tardiva [22, 23, 25, 26, 30, 54, 56, 64].

La conoscenza della patogenesi di questi eventi è fondamentale per poterne prevenire l'origine; una corretta e precoce diagnosi, sono fondamentali per applicare tempestivamente una terapia corretta, garantendo un prognostico positivo. La prevenzione, anche in questo caso, gioca un ruolo determinante.

Metrite

La metrite è una infezione-infiammazione del miometrio e dell'endometrio, tipica dei primi venti giorni post parto [76, 78]. Recentemente, questa definizione è stata messa in discussione: secondo la scuola Israeliana, non vi sarebbe un'infezione-infiammazione del miometrio, ma solo dell'endometrio. Per questo motivo si dovrebbe parlare di endometrite puerperale e non di metrite puerperale [40].

1. Eziopatogenesi

Circa il 20% delle bovine sono normalmente colpite da metrite [60, 89].

La compromissione delle difese immunitarie della bovina e/o l'aggressività dei batteri coinvolti nel processo (batteri in grado di compromettere e/o eludere le difese immunitarie dell'ospite) spiegano l'insorgenza della metrite [74]. Si rico-

noscono diversi fattori predisponenti [22, 23, 32]: le distocie, la gravidanza gemellare, la ritenzione delle membrane fetali, il prollasso dell'utero [11, 42, 48], la nascita di un vitello morto, il parto prematuro, le patologie metaboliche come la chetosi, la sindrome del fegato grasso, l'ipocalcemia, la dislocazione abomasale [11, 60, 84], il numero di lattazioni e la stagione [22, 23] sono tutti fattori di rischio importanti [42, 55, 67, 74]. Anche una ridotta ingestione prima del parto [46, 82] predispone alla metrite, attraverso l'incremento degli acidi grassi non esterificati (*Non Esterified Fatty Acid*, NEFA) e del beta-idrossibutirrato (*Beta-HydroxyButyrate*, BHB) [22, 23, 63], che di fatto alterano il regolare funzionamento dei granulociti neutrofili [44]. L'incremento di aptoglobina nel siero è sempre associato a un aumentato rischio di metrite [22, 23, 47, 74, 79].

I cambi ormonali in prossimità del parto sono un fattore di rischio importante per le metriti [58, 74]. Il progesterone deprime le difese immunitarie, predisponendo a infezioni uterine aspecifiche (anche attraverso il blocco della sintesi delle prostaglandine). Le prostaglandine, invece, stimolano le difese immunitarie dell'utero [58].

Il bilancio energetico negativo deprime, fino ad annullare, la funzione immunitaria [74], riducendo i livelli plasmatici ed endometriali di IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) [53, 59, 74]. Inoltre, deprime la produzione pulsatile dell'ormone luteinizzante (*Luteinizing Hormone*, LH) attraverso un'azione diretta sulla pituitaria anteriore [8, 21] e un blocco a livello ipotalamico [8] indotto dall'aumento delle endorfine e delle encefaline che, di fatto, bloccano la liberazione dell'ormone liberatore delle gonadotropine (*Gonadotropin-Releasing Hormone*, GnRH) attraverso un blocco pre-sinaptico dei neuroni adrenergici responsabili della secrezione del GnRH [8, 21]. Il bilancio energetico negativo determina un minor ►►



livello di glucosio, insulina e IGF-1 [74]: si ha una minor produzione di estradiolo da parte del follicolo dominante, ma anche un'alterazione metabolica dell'ovocita, responsabile di una minor fertilità, un minor tasso di fertilizzazione e una maggiore morte embrionale, tanto precoce quanto tardiva [8, 74].

Immediatamente dopo il parto, i batteri colonizzano l'utero [24, 74, 70]. I batteri maggiormente coinvolti sono *E.coli* e *Trueperella pyogenes*; successivamente, si assiste a una colonizzazione da parte di *F. necrophorum*, *F. nucleatu* e *Prevotella* [74]. *E. coli* per primo colonizza l'utero dopo il parto; si conoscono ceppi di *E. coli*, detti *Endometrial Pathogenic E. Coli* (EnPEC), responsabili dell'insorgenza della metrite [72, 74]. Questi ceppi di *E. coli* aderiscono alle cellule dell'endometrio e penetrando al loro interno stimolano una risposta antinfiammatoria [74]. *Trueperella pyogenes*, insieme ad altri batteri anaerobi stretti, arriva nell'utero subito dopo *E. Coli*; questo batterio è responsabile delle lesioni endometriali [41, 70, 74]. Si osserva un'azione sinergica e solidale, che potenzia e aggrava l'azione di ogni singolo batterio [74], in particolare tra *T. pyogenes*, *F. necrophorum* e i batteri del genere *Prevotella*. *F. necrophorum* produce una leucotossina che favorisce *P. melaninogenicus*, un batterio produttore di una sostanza in grado di inibire la fagocitosi, favorendo a sua volta *T. pyogenes*. Quest'ultimo, infine, produce un fattore di crescita per *F. necrophorum* [74].

Herpesvirus 4 è l'unico virus che sia stato associato a metrite. Questo virus ha uno straordinario tropismo per le cellule endometriali, all'interno delle quali si replica rapidamente, determinando la distruzione delle cellule endometriali e dello stroma [13, 14, 15, 16, 74, 85]. Comunemente agli altri Herpesvirus, sviluppa latenza all'interno dei macrofagi. Normalmente non si tratta di metriti virali strette, bensì di forme miste: l'infezione virale è seguita da una contaminazione batterica che rende manifesta la metrite [13, 15, 74, 85].

L'utero ha un efficace sistema di difesa, rappresentato dai recettori endometriali, dalle proteine della fase acuta, dal complemento e da peptidi antimicrobici [74, 86]. Questi recettori sono presenti sull'endometrio di bovine normali non gravide: sono attivati tutte le volte che la cellula endometriale inizia a produrre prostaglandine E (*Prostaglandin E*, PGE) e

mediatori dell'infiammazione, in risposta alla quale inizia la produzione di molecole specifiche in grado di contrastare la colonizzazione batterica [74].

I recettori endometriali, una volta riconosciuto il batterio, iniziano a produrre molecole specifiche in grado di contrastarlo: PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) e MAMPs (*Microbial-Associated Molecular Patterns*). Tra i recettori più noti e studiati vi sono i TLRs (*Toll-Like Receptors*): TLR1, TLR2, TLR6 riconoscono le componenti lipidiche dei batteri G+, mentre i TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 riconoscono gli acidi nucleici dei virus [74]. I lipopolisaccaridi di parete (LPS), che si liberano con la rottura della parete cellulare di batteri G- come *E. coli*, sono riconosciuti dal TLR4, grazie anche al contributo di altri recettori specifici (CD14 e MD-2) [74, 87]. Il TLR5 stimola la produzione di flagellina, mentre il TLR9 riconosce il DNA batterico [74]. La stimolazione di questi recettori endometriali, avvia la produzione di citochine proinfiammatorie (chemochine) che, a loro volta, attivano e mobilitano all'interno dell'utero i granulociti neutrofili [74, 87].

Gli LPS della parete batterica stimolano la secrezione di PGE; si tratta di un passaggio importante, in quanto tale secrezione è a sua volta correlata con la fertilità futura della bovina. Di fatto, le prostaglandine condizionano la funzione della cellula endometriale stessa [74].

Gli AMPs (*Anti-Microbial Peptides*) e il complemento sono altri importanti componenti del sistema difensivo dell'utero, la cui azione nel bovino è ancora abbastanza sconosciuta [74].

Il MUC1 (*Mucin-1*), la cui liberazione è stimolata dagli LPS batterici, è una proteina prodotta dalle cellule epiteliali dell'endometrio, che gioca un ruolo chiave nella difesa dell'endometrio stesso [74]. Inoltre, non devono essere sottovalutate le proteine della fase acuta, prodotte dal fegato, a seguito del passaggio in circolo di citochine: la loro concentrazione è particolarmente elevata durante le prime settimane post parto. Le proteine della fase acuta, con gli LPS *binding protein* e l'aptoglobina, giocano un ruolo fondamentale nella difesa immunitaria e nella regolazione dell'immunità stessa [74]. Neutrofili e monociti rimuovono i batteri dall'utero dopo il parto. La loro presenza è regolata da diversi fattori endocrini e metabolici. I neutrofili che si trovano nel lume uterino di bovine con me-

trite-endometrite hanno una minore attività di fagocitosi [55, 74]. La migrazione di queste cellule dal sangue nel lume uterino è condizionata da diversi fattori: l'IL-8, ad esempio, stimola questo passaggio e l'attività perossidasi di queste cellule. Una volta nel lume uterino, l'attività dei neutrofili è ulteriormente condizionata da fattori solubili presenti nelle lochiazioni [74].

Nelle bovine con metrite, si assiste a un ritardo nella ripresa della ciclicità ovarica, causato dai PAMPs oppure da altri mediatori dell'infiammazione in grado di bloccare la liberazione di GnRH e LH. Nelle bovine con infiammazioni uterine, il liquido follicolare contiene LPS. L'effetto delle infiammazioni uterine sulla dinamica follicolare sembra essere molto rafforzato dalle citochine liberate dalle cellule endometriali, in grado di stimolare la steroidogenesi nelle cellule della granulosa [74].

2. Sintomi clinici

Clinicamente, la metrite può essere classificata secondo tre distinti gradi [75].

Metrite di grado I

Meglio conosciuta come metrite clinica, si rileva tra il 10°-20° giorno post parto [74, 78]. Le perdite vaginali sono dense (contenuto mucoso) e di colore bianco-giallastro, finanche rosate [78]. Normalmente non c'è odore e manca anche la febbre. Le grandi funzioni sono mantenute e non vi è risentimento generale (foto 1) [76, 78]. C'è un ritardo involutivo dell'utero.

Metrite di grado II

Più nota come metrite puerperale, si riscontra nella prima settimana post parto. Caratterizzata da febbre ($> 39,5^{\circ}\text{C}$), perdite vaginali scarse e male odoranti (odore nauseabondo di putrefazione), acquose e di colore rosso bruno [19, 74, 76]. L'animale è normalmente in stazione con grandi funzioni parzialmente mantenute (foto 2). La palpazione uterina, permette di rilevare un'ipotonia-atonìa dell'organo e notevole dilatazione dello stesso [78].

Metrite di grado III

Meglio conosciuta come metrite settica, si deve considerare come l'evoluzione della metrite puerperale. La temperatura si abbassa a livelli sub febbrili ($< 38^{\circ}\text{C}$), si osserva ottundimento del sensorio e l'animale è spesso in decubito permanente,

con blocco delle grandi funzioni [19, 74, 76]. Questa forma è caratterizzata da un quadro setticemico. La palpazione uterina permette di rilevare un'ipotonia-atonìa dell'organo e notevole dilatazione dello stesso [78].

3. Diagnosi

Esplorazione rettale

Si realizza un massaggio dell'utero per indurre l'uscita del liquido in esso contenuto. Tuttavia, in oltre il 40% dei casi, anche dopo un energico massaggio, non si ha uscita di materiale (foto 3) [37].

Speculum

Ottimo strumento per la diagnosi di metrite, ma assolutamente poco pratico, soprattutto in stalle commerciali, per gli oggettivi limiti pratici legati alla neces-



Foto 1. Metrite clinica o metrite di grado I. Perdite vaginali purulente di colore bianco giallastro, talvolta rosate, dense e normalmente senza odore. Le condizioni generali della bovina sono buone, la febbre è assente e la produzione di latte è corretta.



Foto 2. Metrite puerperale o metrite di grado II. Perdite vaginali scarse, liquide, di odore fetido, di colore rosso bruno, talvolta marrone. Le condizioni generali della bovina sono compromesse, la temperatura rettale è $> 39,5^{\circ}\text{C}$, la produzione latte è bassa, talvolta azzerata.



Foto 3. L'esplorazione rettale è una tecnica diagnostica poco accurata per la diagnosi di metrite (ma anche di endometrite). La sensibilità e soprattutto la specificità del metodo sono basse.

sità di sterilizzare lo strumento dopo ogni visita. Come alternativa è possibile utilizzare coni di plastica, rivestiti da una pellicola che deve essere cambiata dopo ogni osservazione.

Ultrasonografia

Tutti gli uteri nel post parto sono infiammati e buona parte di loro anche infetti. Fondamentalmente, non esistono differenze ecografiche tra un utero "normale" e un utero con una metrite puerperale, se si esclude il diverso spessore della parte, per altro non sempre rilevabile [34, 36]. L'ultrasonografia nella diagnosi di metrite puerperale e/o settica, non trova allo stato attuale delle conoscenze una giustificazione, né economica, né pratica [34, 36].

Mano in vagina

Si tratta della tecnica sicuramente caratterizzata dal miglior rapporto costo/beneficio. È facile da applicare ed è molto accurata. La diagnosi richiede pochi secondi e può essere adattata a tutte le situazioni aziendali, anche se bisogna essere molto scrupolosi nel rispetto delle condizioni igieniche (foto 4). Prima di introdurre la mano nel vestibolo della vagina, indossando un guanto per esplorazione rettale, si svuota il retto della materia fecale, si lava, si deterge e si disinfetta la regione perineale. Si introduce la mano fino alla cervice e, ruotandola di 90°, la si porta all'esterno, cercando di farle assumere una forma a cucchiaio. È possibile semplificare e accelerare la procedura: dopo aver disinfettato le labbra vulvari (facendo particolare attenzione alla superficie interna), si introduce la mano nel vestibolo della vagina e, quindi, si procede alla raccolta del materiale uterino [37].



Foto 4. La mano in vagina, se ben eseguita, consente di emettere una diagnosi di metrite, rapidamente e con un'accuratezza eccezionale. Il costo/beneficio della stessa è ottimale. Si può ritenere questa tecnica, quando eseguita rispettando le norme igieniche, la migliore per la diagnosi di metrite puerperale.

Rilevazione della temperatura rettale

Il rialzo termico precede di 12-24 ore l'insorgenza del sintomo clinico che ha determinato la febbre [6, 7, 56, 71].

Il tempo impiegato a rilevare la temperatura rettale deve essere sfruttato anche per osservare e annusare la bovina:

- osservare se vi sono tumefazioni e/o edema e/o cambi di colore della mammella;
- osservare se vi sono zoppie e valutare il *locomotion score*;

- osservare il grado di riempimento del rumine, realizzando il *rumen fill score*;

- osservare se la coda, il fianco e la regione perineale sono imbrattate di perdite vaginali, facendo attenzione se queste sono molto liquide oppure dense, valutando il colore e l'odore delle stesse;

- osservare la frequenza respiratoria, il tipo di respiro dell'animale e il profilo addominale di destra (foto 5) [38].

La temperatura si deve misurare nelle prime ore del mattino, specialmente in estate e per dieci giorni consecutivi [6, 56, 71]. Il *cut off* utilizzato è di 39,5 °C durante la stagione temperata [6, 56, 71] e di 40-40,5 °C durante l'estate. La rilevazione della temperatura rettale ha lo scopo di realizzare una selezione giornaliera degli animali da sottoporre a visita clinica e non quello di sottoporre a terapia antibiotica gli animali con temperatura superiore al *cut off* [56].



Foto 5. La rilevazione della temperatura rettale, più che un metodo diagnostico, è una strategia di lavoro. La rilevazione della temperatura rettale nei primi 10 giorni post parto impone di "guardare e annusare" tutti i giorni le bovine che hanno partorito. La temperatura rettale, inoltre, consente di selezionare le bovine per la visita clinica giornaliera.

Circa il 38% delle bovine che partoriscono, nei primi 10 giorni del post parto, ha almeno un rialzo termico superiore a 39,5 °C, senza per altro essere affetto da nessuna patologia, genitale o extra genitale [38].

4. Terapia

Il successo della terapia è condizionato dalla precocità della diagnosi [74]. La terapia deve eliminare i batteri dal lume uterino nel più breve tempo possibile, senza alterare i meccanismi difensivi dell'utero [18, 74]. La terapia antibiotica è fondamentale, ma non si deve sottovalutare la terapia sintomatica, spesso necessaria [74].

Metrite di grado I

In caso di metrite di grado I o metrite clinica, tipica del 10°-20° giorno post parto, in assenza di febbre e/o perdite vaginali maleodoranti, non è necessario ricorrere a una terapia antibiotica. In caso di febbre e/o perdite maleodoranti è invece sempre necessario ricorrere a una terapia con antibiotici e a una terapia con antiinfiammatori non steroidei. L'uso del-

le prostaglandine, naturali e/o sintetiche, è sconsigliato in questo tipo di metrite: le prostaglandine esogene sembrano rallentare l'involutione uterina, deprimendo, di fatto, la produzione e la liberazione endogena di PGF_{2a}. Si ha un ritardo involutivo, con allungamento del periodo parto-prima inseminazione ovvero un peggioramento delle *performances* riproduttive [27].

Molto si è discusso circa l'uso di lavature intra-uterine: non esistono al momento lavori scientifici che ne giustifichino l'utilizzo, mentre sono diversi i lavori che sconsigliano il ricorso alle lavature intra-uterine (con o senza antibiotici) prima dei 40 giorni *post partum* [57].

Metrite di grado II/III

- Trattamento antibiotico e/o chemioterapico intrauterino: l'antibiotico, o il chemioterapico, viene inserito all'interno dell'utero con un catetere, meglio se di silicone. Uno dei prodotti più utilizzati a tale scopo è l'ossitettraciclina, utilizzata in forma di soluzione acquosa al 40-60%, in ragione di 800-1.500 ml [40]. L'elevata resistenza dei batteri coinvolti nella metrite (*E. coli*, *T. pyogenes*) e la concentrazione minima inibente (*Minimal Inhibitory Concentration*, MIC), molto alta di questo chemioterapico, lo rendono, in genere, poco interessante per la terapia della metrite; tuttavia, vi sono Paesi in cui questo farmaco viene ancora ampiamente utilizzato [40].

Il trattamento intrauterino, rispetto a un trattamento per via generale, non garantisce migliori risultati in termini di *performances* riproduttive. Si dovrebbe anche valutare con maggiore attenzione l'aspetto economico di questi trattamenti (costo trattamento, costo del lavoro) [45, 68]. La terapia intrauterina dovrebbe comunque sempre essere affiancata a una terapia antibiotica sistemica [29].

- Trattamento antibiotico generale: attualmente, la metrite viene trattata con cefalosporine di terza generazione (cefotiofur) [32], che hanno preso il sopravvento sugli altri antibiotici [10, 19, 80], soprattutto per la comparsa sul mercato di molti generici di ottima qualità, a un prezzo molto basso. La convenienza economica di queste molecole, la mancanza di tempi di sospensione per il latte e il breve tempo di sospensione per le carni (8 giorni) ne hanno condizionato la rapida diffusione. Nel marzo 2012, la Comunità europea, per contrastare l'abuso di questa e altre importanti molecole (chi-



nolonici), ha invitato alle Autorità sanitarie dei Paesi membri un'esortazione a realizzare precise linee guida, con lo scopo di disciplinare l'utilizzo di queste molecole nel settore zootecnico. Tale intervento si è reso necessario per il preoccupante aumento di resistenze verso questi farmaci nell'uomo.

Non esistono lavori scientificamente provati (medicina dell'evidenza) che dimostrino la maggiore efficacia delle cefalosporine nel trattamento della metrite rispetto ad altre penicilline. Tutti i lavori dimostrano una più rapida involuzione uterina e un accorciamento del periodo parto-prima inseminazione nel gruppo trattato con cefalosporine, ma nulla di più [5]. I gruppi controllo trattati, quando presenti, avevano praticamente le stesse *performances* riproduttive. Anche nella terapia delle metrite puerperale si dovrebbe applicare il criterio del buon senso, iniziando il trattamento con antibiotici più semplici, per passare poi a quelli più sofisticati e potenti, solo in caso di insuccesso terapeutico. Esattamente il contrario di quanto sta accadendo oggi giorno [10, 18, 62, 68, 80, 69, 88].

Infine, nonostante sia stato ampiamente dimostrato che il trattamento generale con ossitetraciline sia spesso inefficace per l'elevata MIC e per il fenomeno delle resistenza [69, 74], questi chemioterapici sono ancora molto utilizzati, sulla base dei risultati positivi di alcune prove sperimentali [39, 40, 74].

- Antinfiammatori non steroidei: i FANS sono fondamentali nella terapia della metrite post parto. Grazie al loro effetto analgesico, antipiretico, antinfiammatorio e soprattutto antiendotossico, sono determinanti nella terapia della metrite puerperale e settica. Agiscono sulle COX-1 e COX-2, interferendo, in teoria, sulla produzione endogena delle prostaglandine. Tuttavia, in considerazione della durata della terapia (massimo due giorni) e/o in ragione del dosaggio terapeutico impiegato, non si hanno ripercussioni negative sull'involuzione uterina [1, 18, 33].

- Prostaglandine: è una discussione costantemente aperta quella relativa all'efficacia delle prostaglandine in corso di metrite: allo stato attuale, non vi sono prove certe e scientifiche dell'efficacia delle prostaglandine. Anche relativamente al tipo di prostaglandine da utilizzare, sintetiche o naturali, le opinioni sono variabili, nonostante solamente per le naturali sia stato provato un effetto contrattile sull'utero [27].

- Massaggio uterino: se ben realizzato può avere un benefico effetto sull'utero, in quanto attraverso la liberazione di ossitocina favorisce il drenaggio dell'utero. La tecnica non è però del tutto scevra da inconvenienti: se il massaggio non è più che ben realizzato può favorire l'insorgenza di peri-metriti, la cui prognosi, sia a breve sia a medio-lungo termine, è sempre riservata: se la bovina non muore, si riscontrano sempre aderenze tra l'utero e i circostanti organi addominali [29, 31].

Endometrite

La Società internazionale di teriogenologia, nel 2006, ha accettato la terminologia proposta da Sheldon [78]. L'endometrite può essere clinica (purulenta, mucopurulenta) o subclinica.

L'endometrite clinica è un'infiammazione cronica dell'endometrio che insorge dopo i primi 20 giorni post parto, caratterizzata dalla presenza di perdite vaginali purulente o mucopurulente; in alcuni casi, manca la perdita vaginale, ma l'essudato è presente nella parte craniale della vagina, senza che vi siano segni sistemici di malattia [22, 23, 49, 57, 78]. Questa definizione non è perfetta: è possibile avere perdite vaginali o presenza di materiale purulento o mucopurulento nella parte craniale della vagina, senza per altro che vi sia un processo infiammatorio uterino. Non sempre poi, la presenza di fluido nell'utero è assimilabile a un processo infiammatorio [35].

L'endometrite subclinica è un'infiammazione cronica dell'endometrio, in assenza di perdite vaginali e/o in assenza di essudato nella parte craniale della vagina [2, 3, 49, 57, 78].

1. Eziopatogenesi

L'endometrite normalmente è preceduta da una metrite, i cui fattori predisponenti valgono, di fatto, anche per l'endometrite. Per altro, è possibile che si sviluppi un'endometrite senza che precedentemente si sia avuta una metrite.

2. Sintomatologia

Endometrite clinica

- Endometrite purulenta: si tratta di un'infiammazione uterina cronica tipica del 20°-25° giorno post parto, caratterizzata da essudato purulento (> 50% di pus) (foto 6).

- Endometrite mucopurulenta: è un'infiammazione uterina cronica tipica del



Foto 6. Endometrite purulenta. Tipica endometrite riscontrabile a 20-25 giorni post parto. Presenza di materiale purulento nella parte craniale della vagina e/o perdite vaginali. Contenuto di polimorfonucleati (PMF) > 50%.



Foto 7. Endometrite mucopurulenta. Tipica endometrite riscontrabile a 26-30 giorni post parto. Presenza di materiale mucopurulento nella parte craniale della vagina e/o perdite vaginali. Contenuto di polimorfonucleati (PMF) ≤ 50%.

26°-35° giorno, caratterizzata dalla presenza di essudato mucopurulento (≤ 50% di pus) (foto 7).

- **Piometra:** consiste in una raccolta purulenta all'interno dell'utero [81], rilevabile alla fine del tempo di attesa volontario, caratterizzata, normalmente, dalla presenza di uno o di due corpi lutei persistenti [6, 7, 38].

- **Mucometra:** si tratta di una raccolta di muco all'interno dell'utero [56]. Si distinguono due tipi di mucometra: vera e falsa. La mucometra vera è caratterizzata da un'iperproduzione di muco, probabilmente per un fenomeno degenerativo

TABELLA 1. Endometrial score

Muco	Descrizione	Score
Caratteristiche	Chiaro e trasparente	0
	Chiaro con punti bianchi	1
	< 50 ml di essudato con ≤ 50% di pus bianco e cremoso	2
	> 50 ml di essudato con ≥ 50% di pus bianco e cremoso e con sangue	3
Odore	Assenza di odore	0
	Odore fetido	3

Da [73].

del sistema ghiandolare dell'endometrio (endometriosi), che associata alla persistenza del corpo luteo, di fatto, determina una dilatazione uterina. La mucometra falsa non presenta iperproduzione di muco, ma semplicemente un mancato drenaggio dello stesso a causa della persistenza del corpo luteo. La prognosi della forma vera è infausta, mentre è tendenzialmente favorevole quella della forma falsa.

Endometrite subclinica

L'endometrite subclinica è caratterizzata dalla mancanza di essudato purulento o mucopurulento a livello perineale e/o nella parte craniale della vagina.

3. Diagnosi

Endometrite clinica

- **Endometrial score:** sulla base delle caratteristiche (quantità, densità, colore e odore) delle perdite vaginali è possibile stabilire una diagnosi di endometrite (tabella 1) [73].

- **Esplorazione rettale:** anche se ancora molto utilizzata, non è un metodo accurato nella diagnosi delle endometriti cliniche, ma soprattutto subcliniche [45].

- **Mano in vagina:** non ha un vantaggioso rapporto costo/beneficio e non permette una diagnosi accurata.

- **Speculum:** si tratta di un esame poco pratico, non molto accurato [83] e con uno sfavorevole rapporto costo/beneficio.

- **Metricheck:** è uno strumento ampiamente utilizzato in alcuni Paesi (Nuova Zelanda), dove ha avuto un grande successo in ragione del metodo di allevamento. È considerato un metodo rapido per la diagnosi di endometrite clinica [52], in condizioni di allevamento esten-

TABELLA 2. *Cut off* dei neutrofili in corso di endometrite

<i>Cut off</i>	Dim	Autore
> 18%	20-33	Kasimanickam <i>et al.</i> , 2004
> 10%	34-47	
> 5%	40-60	Gilbert <i>et al.</i> , 2005
> 25%	28 ± 3	Hammon <i>et al.</i> , 2006
> 8%	28-41	Barlund <i>et al.</i> , 2008
≥ 4%	49	Galvao <i>et al.</i> , 2009
> 15%	4 h dopo la prima IA	Kaufman <i>et al.</i> , 2009
5%	18-38, 32-52	Plöntzke <i>et al.</i> , 2010
≥ 3%	190 ± 40	Salasel <i>et al.</i> , 2010
5%, 8%, 10%, 18%	21-42	Baranski <i>et al.</i> , 2013
6-7%	32-47	Couto <i>et al.</i> , 2013
5%, 10%, 18%	21-27	Sens <i>et al.</i> , 2013
5%	21-62	Madoz <i>et al.</i> , 2013

Dim: *Days in milk*.

sivo, con distribuzione stagionale dei partì. L'accuratezza della diagnosi è bassa in assenza di essudato nel vestibolo vaginale [35].

- **Biopsia:** la diagnosi è precisa, ma il danno che rimane dopo i prelievi bioptici è tale da compromettere la futura fertilità della bovina. Si devono realizzare diversi prelievi (5-7) nel terzo distale del corno uterino, anche se alcuni autori realizzano un solo prelievo (Bollwein 2013, comunicazione personale). Con periodicità costante, se ne enfatizza l'uso [9, 88], ma non ha mai ottenuto un grande successo in campo. Non è una tecnica facile: l'esperienza dell'operatore è fondamentale per evitare di compromettere la futura fertilità della bovina (Bollwein 2013, comunicazione personale).

- **Conta dei polimorfonucleati (PMN):** questo esame, negli ultimi anni, è stato ampiamente enfatizzato [39, 68, 78, 80]. Esistono due metodiche: il *cyto brush* [4, 50] e il *cyto-flushing* [30]. Nella prima tecnica si utilizza un brush lungo circa 20 cm, del diametro di circa 2 mm, con una spazzola lunga circa 3 cm, a sezione conica. Oggi sono disponibili set che comprendono il *brush*, inserito su un dispositivo che consente il superamento della cervice e la retrazione dello stesso; una volta effettuata la procedura, il campione deve essere strisciato su un vetrino (foto 8, 9 e 10). Il vetrino è inserito in un apposito contenitore per essere inviato al laboratorio, dove verrà sottoposto a colorazione DQ e quindi analizzato a un ingrandimento 40x, valutando non meno di

200 cellule [65, 66]. La tecnica del *cyto-flushing*, prevede l'inserimento in utero di soluzione fisiologica con una siringa da 20 ml, connessa con un catetere. La soluzione viene spinta nell'utero e recuperata con la siringa. Il liquido così ottenuto viene centrifugato (5000 giri x 15 minuti) e il pellet strisciato su un vetrino. Da questo punto in avanti la procedura è identica a quella descritta precedentemente. La prima tecnica è preferita alla seconda per diverse ragioni: più rapida, minor numero di prelievi non ido-



Foto 8, 9 e 10. Il *cyto brush* è una delle tecniche per realizzare una diagnosi di endometrite subclinica. Allo stato attuale delle conoscenze, il livello di polimorfonucleati non può essere considerato il *gold standard*.

nei, minor numero di alterazioni cellulari. Il vantaggio della seconda tecnica è che permette di raccogliere un campione di neutrofili più omogeneo e non solamente limitato a un punto. Si deve ricordare, comunque, che possono sussistere bovine con endometrite e con un livello di neutrofili basso, come anche è possibile registrare un livello di neutrofili elevato senza infiammazione dell'utero. Un altro problema è il valore soglia da utilizzare, in ragione della distanza dal parto. In bibliografia è possibile trovare un'estrema eterogeneità di dati (tabella 2).

- Ultrasonografia: permette di realizzare in tempo reale una diagnosi di endometrite estremamente accurata e, al tempo stesso, consente di differenziare i diversi tipi di endometrite clinica [36]. L'esame ecografico evidenzia un effetto "buffer di neve": punti bianchi su uno sfondo nero. Talvolta le particelle ecogene possono avere dimensioni anche di alcuni centimetri di diametro (foto 11 e 12).

Endometrite subclinica

- *Endometrial score*: non essendoci perdite vaginali, l'*endometrial score* non è di nessun beneficio nella diagnosi di endometriti subcliniche

- Esplorazione rettale: l'esplorazione rettale non permette la diagnosi di endometrite sub-cliniche [35].

- Mano in vagina: non permette la diagnosi di endometrite subclinica [35].

- Speculum: non consente una diagnosi accurata di endometrite subclinica [10].

- Metricheck: non è utile per la diagnosi di endometrite subclinica, mancando le perdite vaginali nella parte craniale della vagina [35].

- Biopsia: è un eccellente metodo per la diagnosi di endometrite subclinica, in quanto consente di analizzare la presenza di marker cellulari profondi. La scarsa diffusione del metodo è dovuta alle oggettive difficoltà di riprodurlo in campo.

- Conta dei PMN: questo esame, negli ultimi anni, è stato considerato il *gold standard* per la diagnosi di endometrite subclinica. Si tratta di un esame che richiede tempo, con un costo/beneficio basso, ma non permette di avere risposte in tempo reale. La percentuale di neutrofili, purtroppo, non è un esame infallibile: esistono animali con livelli normali di PMN in presenza di endometrite e animali senza PMN con endometrite. L'endometrite sub clinica è anche chiamata cyto-endometrite, per il fatto che per la sua dia-

TABELLA 3. Prevalenza dell'endometrite subclinica

Paese	Casi	Prevalenza	Autore
Argentina	201	38%	Plöntzke <i>et al.</i> , 2010
Usa	779	26%	Cheong <i>et al.</i> 2011
Spagna	53	44%	Lopez-Helguera <i>et al.</i> 2011
Usa	429	13%	Ribeiro <i>et al.</i> 2013
Argentina	418	17%	Madoz <i>et al.</i> 2013
Austria	400	21%	Prunner <i>et al.</i> 2013

TABELLA 4. Effetto delle diverse terapie mediche in caso di endometrite

PGF	Antibiotici	FANS	Autore
Positivo			Kasimanickam <i>et al.</i> 2005
Negativo			Galvao <i>et al.</i> 2009
Negativo-positivo			Lima <i>et al.</i> , 2013
	Positivo		Kasimanickam <i>et al.</i> 2005
	Negativo		Galvao <i>et al.</i> 2009
		Negativo	Priest <i>et al.</i> , 2013

gnosi è stato utilizzato, quale metodo *gold standard*, il livello di PMN. Più in particolare, si parla di endometrite subclinica quando il livello di PMN è > 18% tra 20-33 giorni post parto; mentre tra 34-47 giorni post parto, si parla di endometrite subclinica se il livello di PMN è > 10%. Sulla base di questi *cut off*, l'incidenza dell'endometrite subclinica si aggira tra il 20-50% (tabella 3) [22, 23, 30]. Risulta difficile ammettere che il 20-40% delle bovine alla fine del tempo di attesa volontario possano soffrire di endometrite subclinica. Evidentemente, sarebbe opportuno rivedere i *cut off* rivedere la definizione di endometrite subclinica in funzione della percentuale di neutrofili. I neutrofili, pur essendo dei buoni marker cellulari, probabilmente non sono il miglior marker delle infiammazioni subcliniche dell'endometrio; altri marker cellulari, meno superficiali (linfociti), potrebbero essere utili per la diagnosi. Per mettere in evidenza queste cellule non basta però un *cyto-brush* o un *cyto-flushing*, ma bisogna ricorrere alla biopsia, con tutti i problemi precedentemente analizzati. La percentuale dei neutrofili potrebbe avere un significato predittivo: quando il valore dei PMN è > 18% a 30 giorni post parto, normalmente si hanno delle *performances* riproduttive inferiori (Quintela 2013, comunicazione personale).

- *Reagent test strips*: le strisce reattive,

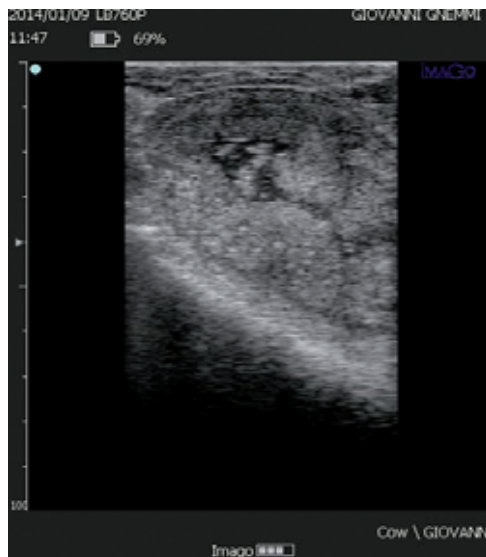


Foto 11. Endometrite purulenta. Presenza di materiale ecogenico all'interno dell'utero. Talvolta si tratta di veri e propri iceberg di fibrina e pus. L'endometrio è ispessito e la tonaca vascolare molto marcata.

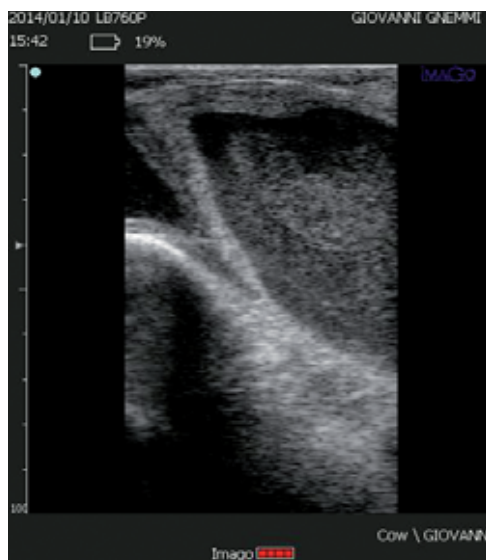


Foto 12. Endometrite mucopurulenta. Tipico aspetto a bufera di neve. Il contenuto uterino può essere più o meno ecogeno.

impiegate per la valutazione delle urine, sono state utilizzate anche per la valutazione dei leucociti a livello di cervice, parametro che risulta correlato con il livello di PMN a livello uterino. Tuttavia, i risultati finora ottenuti con le strisce reattive, mostrano una scarsa accuratezza se confrontati con un test come la citologia [12].

- Ultrasonografia: secondo Barlund e Palmer [4], la diagnosi ecografica di endometrite subclinica si realizza misurando lo spessore dell'endometrio e il diametro

del contenuto uterino. Il *cut off* per l'endometrio è 8 mm, mentre il *cut off* per il lume uterino è 3 mm; ma utilizzando questi due parametri, la diagnosi risulta estremamente poco accurata. In particolare, la sensibilità del metodo è estremamente bassa e molti i falsi positivi. Tutte le volte che c'è un profilo estrogenico (proestro, estro, metaestro), lo spessore dell'endometrio e il diametro del lume uterino superano i limiti proposti da Barlund. Praticamente, per circa 9 giorni in un ciclo di 21, se la diagnosi viene realizzata solamente secondo le indicazioni di Barlund, i valori dell'endometrio e del lume uterino possono far supporre un'endometrite subclinica (foto 13). Utilizzando l'ecografia in modo più intelligente, si può fare una diagnosi di endometrite subclinica senza questo margine di errore [35]. È necessario valutare la mappa follicolare per capire in che fase del ciclo estrale la bovina si trova (profilo estrogenico o progestinico); oltre alla quantità del liquido presente in utero, si deve valutare accuratamente la sua ecogenicità e, più in generale, le caratteristiche ecografiche di questo liquido, facendo attenzione agli artefatti. Gli artefatti permettono di definire con estrema precisione lo stato dell'utero: in prossimità del calore (prima, durante e dopo l'ovulazione) sono presenti riflessi speculari, che di fatto consentono di considerare non patologico lo spessore del-

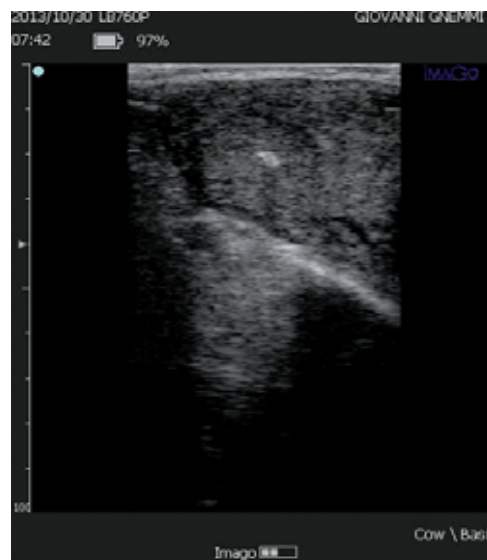


Foto 13. Endometrite subclinica. L'esame ecografico consente di emettere una diagnosi accurata, rapida e, soprattutto, in tempo reale. La diagnosi non deve basarsi sullo spessore dell'endometrio e sul diametro del lume uterino: troppi falsi positivi (bassa sensibilità).

l'endometrio e il diametro del lume uterino; i coni d'ombra (*shadow*), indipendentemente dallo spessore dell'endometrio e dal diametro del lume uterino, indicano la presenza di una endometrite subclinica. Esistono anche forme intermedie, ossia bovine in calore con endometrite subclinica. In questo caso, il reperto ecografico è caratterizzato dalla presenza di un ispessimento dell'endometrio (tendenzialmente anche poco ecogeno), da una contrazione del miometrio (che sarà anche molto ecogeno) e da una dilazione della tonaca vascolare. Il contenuto uterino è torbido con un effetto a bufera di neve. Sono presenti anche rari riflessi speculari. Senza ombra di dubbio, si può affermare che grazie all'ultrasonografia è possibile in tempo reale fare una diagnosi di endometrite subclinica estremamente accurata, garantendo non solo elevata specificità, ma soprattutto altissima sensibilità [35].

4. Terapia

Endometrite clinica e subclinica

Occorre definire l'obiettivo della terapia: curare il sintomo o riuscire a ingravidare la bovina.

L'endometrite è un processo infiammatorio dell'endometrio, ma soprattutto è un dato epidemiologico, che permette di valutare l'efficienza della gestione del *transition period*. La prevalenza dell'endometrite è un "termometro" molto preciso dell'efficienza della gestione del parto, del parto e del post parto.

Bisogna stabilire quando iniziare la terapia (prima o dopo la fine del tempo di attesa volontario) e cosa somministrare: terapia antibiotica generale, terapia antibiotica intra uterina, terapia con soluzioni debolmente irritanti, prostaglandine ecc.

Un'attenta valutazione della bibliografia esistente permette di ricollocare le procedure terapeutiche fino a oggi utilizzate. L'impiego di antibiotici per via generale e/o per via intra uterina, così come l'utilizzo delle prostaglandine (naturali o sintetiche), non garantisce il successo terapeutico. Né gli antibiotici né le prostaglandine possono essere ritenuti farmaci d'elezione nel trattamento dell'infiammazione dell'endometrio [42].

- Tempo: è a tutti gli effetti una forma di terapia, probabilmente la più efficace e conveniente forma di terapia che oggi si conosca. Circa il 70% delle endometriti guarisce spontaneamente nei primi due

mesi post parto [28], senza alcuna terapia.

- Terapia generale: La terapia antibiotica e/o con chemioterapici per via generale, indipendentemente dal tipo di antibiotico e/o chemioterapico utilizzato, non trova riscontri positivi in bibliografia, quando è applicato un metodo di valutazione scientifico (medicina dell'evidenza): l'endometrite è per lo più un'infiammazione e non un'infezione dell'endometrio; risulta pertanto difficile giustificare l'utilizzo di un antibiotico e/o di un chemioterapico.

- Terapia locale: la terapia locale o intrauterina prevede l'introduzione di antibiotico o di soluzioni debolmente irritanti nell'utero [35].

- Terapia antibiotica: si tratta di una terapia ampiamente utilizzata in campo. Tuttavia, alla luce del fatto che l'endometrite è per lo più un'infiammazione e non un'infezione [22, 23], è difficile giustificare l'utilizzo. La terapia antibiotica intra uterina, quando comparata con un trattamento a base di prostaglandina (in presenza di un corpo luteo), non permette di ottenere migliori risultati [61].

- Prostaglandine: l'utilizzo delle prostaglandine, anche molto precocemente (20-30 giorni post parto) è abbastanza comune, ma non esiste prova scientifica che confermi l'efficacia di questo trattamento [43]. Esistono prostaglandine naturali e sintetiche; per le prime è stata dimostrata un'evidente attività miocontrattile [27], mai dimostrata per le seconde. Di fatto, entrambe sono abbondantemente utilizzate nella terapia delle endometriti con lo scopo di drenare l'utero.

Ma l'uso delle prostaglandine è un procedimento corretto? In assenza di un corpo luteo sicuramente no. L'uso delle prostaglandine, nella terapia delle endometriti, deve essere limitato ai casi in cui è presente un corpo luteo. Un altro punto chiave è quando iniziare la terapia con prostaglandine. La terapia non dovrebbe essere iniziata prima della fine del tempo di attesa volontario. Una terapia con prostaglandina prima di tale periodo comporterebbe un'inseminazione intorno a 50-60 giorni post parto, ovvero in corrispondenza del picco di lattazione. Molto meglio ritardare la prima inseminazione di venti giorni, assicurando tassi di concepimento superiori anche del 30%. Il vero problema è convincere e convincersi dell'inutilità della prostaglandina in una bovina di 20-30 giorni dal parto con un'endometrite clinica. Il ruolo della terapia,



Per saperne di più

- Cheong S.H., Nydam D.V., Galvão K.N., Crosier B.M., Gilbert R.O. Cow-level and herd-level risk factors for subclinical endometritis in lactating Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 2011; vol. 94, n. 2: pp. 762-770.
- Galvão K.N., Greco L.F., Vilela J.M., Sá Filho M.F., Santos J.E. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2009; vol. 92, n. 4: pp. 1532-1542.
- Madoz L.V., Giuliadori M.J., Jau-reguiberry M., Plöntzke J., Drillich M., de la Sota R.L. The relationship between endometrial cytology during estrous cycle and cutoff points for the diagnosis of subclinical endometritis in grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2013; vol. 96, n. 7: pp. 4333-4339.
- Plöntzke J., Madoz L.V., De la Sota R.L., Drillich M., Heuwieser W. Subclinical endometritis and its impact on reproductive performance in grazing dairy cattle in Argentina. *Anim. Reprod. Sci.*, 2010; vol. 122, n. 1-2: pp. 52-57.
- Ribeiro E.S., Lima F.S., Greco L.F., Bisinotto R.S., Monteiro A.P., Favoreto M., Ayres H., Marsola R.S., Martinez N., Thatcher W.W., Santos J.E. Prevalence of periparturient diseases and effects on fertility of seasonally calving grazing dairy cows supplemented with concentrates. *J. Dairy Sci.*, 2013; vol. 96, n. 9: pp. 5682-5697.
- Salasel B., Mokhtari A., Taktaz T. Prevalence, risk factors for and impact of subclinical endometritis in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology*, 2010; vol. 74, n. 7: pp. 1271-1278.
- Sens A., Heuwieser W. Presence of *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, α -hemolytic streptococci, and coagulase-negative staphylococci and prevalence of subclinical endometritis. *J. Dairy Sci.*, 2013; vol. 96, n. 10: pp. 6347-6354.

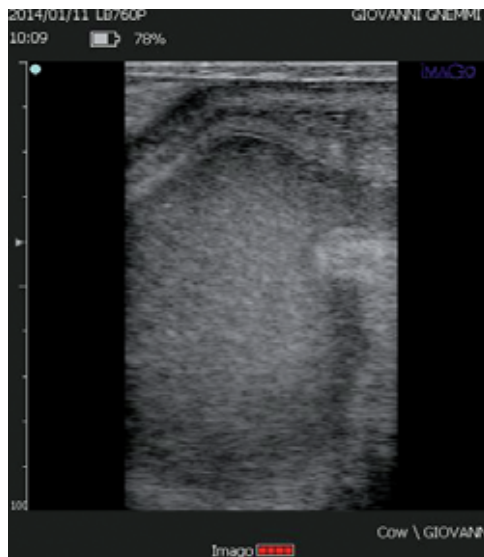


Foto 14. Piometra. Presenza di materiale purulento all'interno dell'utero (talvolta anche litri), alla fine del tempo di attesa volontario. Ecograficamente, è caratterizzata da un'immagine di bufera di neve, con ecogenicità molto variabile. Talvolta la raccolta purulenta sembra circondata da una sottile capsula. Normalmente vi sono uno o più corpi lutei persistenti.

in questo caso, è puramente psicologico (contrastare un evento patologico), in quanto gli effetti della terapia (tasso di concepimento) non sono dimostrati. Un'endometrite clinica o subclinica è un processo infiammatorio cronico: un ritardo di 20 giorni di qualunque approccio terapeutico gioca in favore della risoluzione del processo stesso.

In presenza di un corpo luteo, la forma di terapia che potrebbe garantire i migliori risultati è il Presynch-Ovsynch [49]. Durante questo programma di sincronizzazione, la bovina va in estro per tre volte; ogni volta che la bovina è in estro, aumenta il livello di estrogeni, che hanno una potente azione chemiotattica verso i neutrofili e, al tempo stesso, attraverso la via dell'ossitocina, stimolano la produzione endometriale di PGF2a (contrazione del miometrio e drenaggio dell'utero). Gli estrogeni stimolano la produzione di anticorpi in sede uterina e stimolano anche la produzione di latteferina e lisozima. Gli estrogeni, contribuiscono ad accelerare la guarigione del processo infiammatorio in atto nell'endometrio.

Nelle bovine che alla fine del tempo di attesa volontario presentano un'endometrite senza corpo luteo, è possibile ricorrere a un *flushing* terapeutico con soluzione fisiologica (25-30 °C), se il BCS

dell'animale è buono (> 2,50); successivamente, si attende che la bovina riprenda a ciclare, oppure si può ricorrere a un dispositivo intravaginale a lento rilascio di progesterone, mantenuto per 7 giorni, eventualmente utilizzando 500 UI di eCG, al momento della rimozione del dispositivo. Quando invece il bilancio energetico dell'animale è negativo, o molto negativo, è conveniente attendere.

In un prossimo futuro, vista la natura infiammatoria della patologia, potrebbe essere conveniente un approccio terapeutico con antinfiammatori non steroidei. Rimane da definire il loro dosaggio e la via di somministrazione (intrauterina o sistemica) e soprattutto bisogna capire quando intraprendere questa terapia. Anche il ricorso a terapie con cellule staminali e/o con fattori antinfiammatori del sangue potrebbero diventare interessanti. Tuttavia, non si deve dimenticare un principio: l'endometrite è un sintomo, ovvero il risultato di una cattiva gestione della fase di transizione (ambiente ecologico, ambiente zootecnico, risorse umane, nutrizione ecc.) e come tale va gestito. Dimenticare questo principio significa allontanarsi dalla soluzione del problema e soprattutto non affrontare la prevenzione dello stesso.

- Soluzioni debolmente irritanti: si ricorre a una soluzione iodo-iodurata di Lugol al 3-5%. Il trattamento andrebbe limitato alle bovine con endometrite alla fine del tempo di attesa volontario e non andrebbero superati volumi di 100 cc per corno uterino. L'aumento delle concentrazioni e/o un'eccessiva frequenza



Foto 15. Mucometra. Sono presenti muco, perfettamente anecogeno, e un corpo luteo persistente (talvolta più di uno). Si differenzia dalla gravidanza per la sola assenza di un embrione. Il prognostico è relazionato alla causa: negativo, nella mucometra vera, determinata da una endometriosi; positivo, nella falsa mucometra, determinata dalla persistenza del corpo luteo, ovvero a un mancato drenaggio dell'utero.

dei lavaggi possono indurre una degenerazione dell'endometrio (fibrosi) che, se bilaterale, compromette irreversibilmente il futuro riproduttivo della bovina. Queste soluzioni andrebbe utilizzate con attenzione e da personale qualificato.

Piometra e Mucometra

Piometra e mucometra sono infiammazioni uterine tipiche della fine del tempo di attesa volontario, caratterizzate dalla presenza di uno o più corpi lutei (foto 14 e 15). La terapia dovrebbe essere scelta in funzione di cosa si desidera ottene-

re: curare il sintomo o ingravidare le bovine? Sulla base di questo criterio, si suggerisce di inserire gli animali all'interno di un programma di Presynch-Ovsynch. Si parte a 50 giorni nelle pluripare e a 60 giorni nelle primipare, terminando rigorosamente il programma di sincronizzazione ed evitando la tentazione di inseminare questi animali già dopo la seconda prostaglandina, con il rischio di avere bassi tassi di concepimento e più alti tassi di morte embrionale precoce e tardiva. Ovviamente questa terapia è fattibile quando presente un corpo luteo [49]. ■

Bibliografia

- 1-Amiridis G.S., Leontides L., Tassos E., Kostulas P., Fthenakis C. Flunixin meglumine accelerates uterine involution and shortens the calving to first oestrus interval in cows with puerperal metritis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2006; vol. 24: pp. 365-367.
- 2-Bara ski W., Łukasik K., Skar y ski D., Sztacha ska M., Zdu czyk S., Janowski T.. Secretion of prostaglandin and leukotrienes by endometrial cells in cows with subclinical and clinica endometritis. *Theriogenology*, 2013; vol. 80, n. 7: pp. 766-72.
- 3-Bara ski W., Podhalič-Dzi giełowska M., Zdu czyk S., Janowski T. The diagnosis and prevalence of subclinical endometritis in cows evaluated by different cytologic thresholds. *Theriogenology*, 2012; vol. 78, n. 9: pp. 1939-1947.
- 4-Barlund C.S., Carruthers T.D., Waldner C.L., Palmer C.W. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, 2008; vol. 69: pp. 714-723.
- 5-Bartolome J.A., Khaloub P., Luzbel de la Sota R., Drillich M., Melendez P.G. Strategies for the treatment of dairy cows at high risk for postpartum metritis and for the treatment of clinical endometritis in Argentina. *Trop. Anim. Health. Prod.* Published on line 2013.
- 6-Benzaquen M.E., Risco C., Archbald L.F., Thatcher M.J. Evaluation of rectal temperature and calving related factors on the incidence of metritis in postpartum dairy cows. *AABP 37th annual convention*, Forth Worth, Texas, 2004; pp 197-198.
- 7-Burnell M. The diagnosis of metritis in dairy cows. Which cows to treat? *Advance Fertility Management Pfizer*, 2008; pp. 52-58.
- 8-Buttler W.R., Smith R.D. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1989; vol. 72: pp. 767-783.
- 9- Chapwanya A., Meade K.G., Narciandi F., Stanley P., Mee J.F., Doherty M.L., Callanan J.J., O'Farrelly C. Endometrial biopsy: a valuable clinical and research tool in bovine reproduction. *Theriogenology*, 2010; vol. 73: pp. 988-994.
- 10-Chenault J.R., McAllister J.F., Chester S.T., Dame K.J., Kaushe F.M., Robb E.J. Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004; vol. 224: pp. 1634-1639.
- 11-Correa M.T., Erb H., Scarlett J. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 1993; vol. 76: pp.1305-1312.
- 12-Couto G.B., Vaillancourt D.H., Lefebvre R.C. Comparison of a leukocyte esterase test with endometrial cytology for diagnosis of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2013; vol. 79: pp. 103-107.
- 13-Dohmen M.J., Joop K., Sturk A., Bols P.E., Lohuis J.A. Relationship between intrauterine bacterial contamination, endotoxin levels and development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, 2000; vol. 54: pp. 1019-1032.
- 14-Donofrio G., Franceschi V., Capocefalo A., Cavirani S., Sheldon I.M. Isolation and characterization of bovine herpesvirus 4 (BoHV-4) from a cow affected by post partum metritis and cloning of the genome as a bacteria artificial chromosome. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2009; vol. 7: pp. 83.
- 15-Donofrio G., Ravanetti L., Cavirani S., Herath S., Capocefalo A., Sheldon I.M. Bacterial infection of endometrial stromal cells influences bovine herpesvirus 4 immediate early gene activation: a new insight into bacterial and viral interaction for uterine disease. *Reproduction*, 2008; vol. 136: pp. 361-366.
- 16-Donofrio G., Herath S., Sartori C., Cavirani S., Flamini C.F., Sheldon I.M. Bovine herpesvirus (BoHV-4) is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. *Reproduction*, 2007; vol. 134, n. 1: pp. 183-197.
- 17-Drillich M., Voigt D., Forderung D., Heuwieser W. Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *Dairy Sci.*, 2007; vol. 90, n. 8: pp. 3758-3763.
- 18-Drillich M., Arlt S., Kersting S., Bergwerff A.A., Scherpenisse P., Heuwieser W. Ceftiofur derivatives in serum, uterine tissues, cotyledons and lochia after fetal membrane retention. *J. Dairy Sci.*, 2006; vol. 89: pp. 3431-3438.
- 19-Drillich M., Beetz O., Pftzner A., Sabin M., Sabin H.J., Kutzer P., Nattermann H., Heuwieser W. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2001; vol. 84: pp. 2010-2017.
- 20-Drillich M., Voigt D., Forderung D., Heuwieser W. Treatment of purperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J. Dairy Sci.*, 2007; vol. 90: pp. 3758-3763.
- 21-Drion P.V., Beckers J.F., Ectors F.J., Hanzen C., Houtain J.Y., Lonergan P. Regolazione della crescita follicolare e luteinica. *Folliculogenesi e atresia. Riproduzione dei ruminanti*. Summa, 1997; vol. 14, n. 9: pp. 3-16.
- 22-Dubuc J., Duffield T.F., Leslie K.E., Walton J., Le Blanc S. Risk factors, impact and treatment of post partum uterine diseases in dairy cattle. *XXVI WBC Santiago del Cile*, 2010.
- 23-Dubuc J., Duffield T.F., Leslie K.E., Walton J., Le Blanc S. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2010; vol. 93: pp. 5764-5771.
- 24-Elliott L., McMahon K.J., Gier H.T., Marion G.B. Uterus of the cow after parturition: bacterial content. *Am. J. Vet. Res.*, 1968; vol. 29: pp. 77-81.
- 25-Fourichon C., Seegers H., Bareille N., Beauveau F. Effects of disease on milk production in dairy cow: a review. *Prev. Vet. Med.*, 1999; vol. 41: pp. 1-35.
- 26- Fourichon C., Seegers H., Malher X. Effect of disease on reproduction performance in dairy cows. A meta-analysis. *Theriogenology*, 2000; vol. 53: pp. 1729-1759.
- 27-Frazer S.G. Hormonal therapy in the postpartum cow. Day 1 to 10. Fact or fiction? *The AABP Proceedings*. Vancouver, British Columbia, Canada, 2001; vol. 34: pp. 109-122.
- 28-Gautam G., Nakao T., Koike K., Long S.T., Yusuf M., Ranasinghe R.M.S.B.K., Hayashi A. Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows. *Theriogenology*, 2010; vol. 75: pp. 168-179.
- 29-Gilbert R. O. Postpartum uterine health and disease. *Dairy cattle reproduction council convention*. Omaha, Nebraska, 2008; pp. 29-38.
- 30-Gilbert R.O., Shin S.T., Guard C.L., Erb H.N., Frajblat M. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performances on dairy cows. *Theriogenology*, 2005; vol. 64: pp. 1879-1888.
- 31-Gilbert R.O., Schwark W.S. Pharmacological considerations in the management of peripartum conditions in the cow. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2002; vol. 8: pp. 29-56.
- 32-Giuliodori M.J., Magnasco R.P., Becu-Villalobos D., Lacau-Mengido I.M., Risco C.A. Metritis in dairy cows: risk factors and reproductive performance. *J. Dairy Sci.*, 2013; 96: pp. 3621-3631.
- 33-Gnemmi G. Il complesso metrite endometrite postparto nell'allevamento bovino da latte ad alta produzione. *Valutazione in campo dell'utilizzo di due antinfiammatori non steroidei nella terapia della metrite post parto*. Tesi di dottorato, 2006.
- 34-Gnemmi G. Practical uses for transrectal ultrasonography in reproductive management of cattle. *XXVI World buiatric congress*. Santiago del Cile, 2010.
- 35-Gnemmi G., Ferrari E. Maraboli C. Endometrite clinica e subclinica. Significato della diagnosi e prospettive terapeutiche. *Summa*, 2013; n. 7: pp. 29-33.
- 36-Gnemmi G., Maraboli C. Diagnosi ultrasonografica delle patologie uterine nella bovina. *Summa*, 2010; n. 2: pp. 9-15.
- 37-Gnemmi G., Maraboli C. Algoritmi di lavoro dal parto alla fine del tempo di attesa volontario. *Summa*, 2011; n. 8: pp. 6-15.
- 38-Gnemmi G., Maraboli C. I segnali della vacca in riproduzione. *Summa*, 2012; n. 2: pp. 5-13.
- 39-Goshen T., Shpigel N.Y. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*, 2006; vol. 66: pp. 2210-2218.
- 40-Goshen T., Kaplan Y., Kedem-Vaanunu N., Elnekave E., Gottlieb V., Shpigel N.Y. Cytology and microbial metagenomic analysis of puerperal metritis in Israeli dairy cows. *Workshop: Endometritis as a cause of infertility in domestic animals: New diagnostic and therapeutic strategies*. Olsztyn, Poland, 2013.



Bibliografia segue

- 41-Griffin J.F.T., Hartigan P.J., Nunn W.R. Non specific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks post partum. *Theriogenology*, 1974; vol. 1: pp. 91-106.
- 42-Gröhn Y.T., Erb H.N., McCulloch C.E., Saloniemi H.S. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle: associations among host characteristics, disease and production. *Prev. Vet. Med.*, 1990; vol. 8: pp. 25-39.
- 43-Haimer P., Arlt S., Heuwieser W. Evidence-based medicine: quality and comparability of clinical trials investigating the efficacy of prostaglandin F2a for the treatment of bovine endometritis. *J. Dairy Sci.*, 2012; vol. 79, n. 3: pp. 287-296.
- 44-Hammon D.S., Evjen I.M., Dhiman T.R., Goff J.P., Walters J.L. Neutrophil function and energy status in Holstein cows with uterine health disorders. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006; vol. 113: pp. 21-29.
- 45-Heuwieser W., Drillich M. Treating post-calving infections in dairy cattle. *Advance fertility management Pfizer*, 2008; pp. 61-69.
- 46-Huzzey J.M., Veira D.M., Weary D.M., von Keyserlingk M.A. Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *J. Dairy Sci.*, 2007; vol. 90: pp. 3220-3233.
- 47-Huzzey J.M., Duffield T.F., LeBlanc S.J., Veira D.M., Weary D.M., von Keyserlingk M.A. Haptoglobin as an early indicator of metritis. *J. Dairy Sci.*, 2009; vol. 92: pp. 621-625.
- 48-Kaneene J.B., R.Miller. Risk factors for metritis in Michigan dairy cattle using herd and cow-based modelling approaches. *Prev. Vet. Med.*, 1995; vol. 23: pp. 183-200.
- 49-Kasimanickam R., Cornwell J.M., Nebel R.L. Effect of presence of clinical and subclinical endometritis at the initiation of Presynch-Ovsynch program on the first service pregnancy in dairy cows. *Theriogenology*, 2006; vol. 95: pp. 214-223.
- 50-Kasimanickam R., Duffield T.F., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 2004; vol. 62: pp. 9-23.
- 51-Kasimanickam R., Duffield T.F., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. A comparison of the cytobrush and uterine lavage technique to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can. Vet. J.*, 2005; vol. 46: pp. 225-259.
- 52-Katila T. Evaluation of current diagnostic method and treatment strategies in horses and cattle. Workshop: Endometritis as a cause of infertility in domestic animals: New diagnostic and therapeutic strategies. Olsztyn, Poland, 2013.
- 53-Kawashima C., Fukihara S., Maeda M., Kaneko E., Montoya C.A., Matsui M., Shimizu T., Matsunaga N., Kida K., Miyake Y.-I., Schams D., Miyamoto A. Relationship between metabolic hormones and ovulation of dominant follicle during the first follicular wave post-partum in high producing dairy cows. *Reproduction*, 2007; vol. 133: pp. 155-163.
- 54-Kelton D.F., Lissemore K.D., Martin R.E. Recommendation for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1998; vol. 81: pp. 2502-2509.
- 55-Kim I.H., Na K.J., Yang M.P. Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. *J. Reprod. Dev.*, 2005; vol. 51: pp. 757-764.
- 56-Kristula M., Smith B., Simeone A. The use of daily postpartum rectal temperatures to select dairy cows for treatment with systemic antibiotics. AABP 34th Annual convention. Vancouver, British Columbia, Canada, 2001; pp. 117-125.
- 57-LeBlanc S.J., Duffield T.F., Leslie K.E., Bateman K.G., Keefe G.P., Walton J.S., Johnson W.H. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2002; vol. 85: pp. 2237-2249.
- 58-Lewis G.S. Steroidal regulation of uterine immune defenses. *Anim. Reprod. Sci.*, 2004; vol. 82-83: pp. 281-294.
- 59-Llewellyn S., Fitzpatrick R., Kenny D.A., Patton J., Wathes D.C. Endometrial expression of insulin-like growth factor system during uterine involution in the postpartum dairy cow. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2008; vol. 34: pp. 391-402.
- 60-Markusfeld O. Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity and interrelationships among traits. *J. Dairy Sci.*, 1987; vol. 70: pp. 158-166.
- 61-McDougall S., deBoer M., Compton C., LeBlanc S.J. Clinical trial of treatment for purulent vaginal discharge in lactating dairy cattle in New Zealand. *Theriogenology*, 2013; vol. 79: pp. 1139-1145.
- 62-Okker H., Schmitt E.J., Vos P.L., Scherpenisse P., Bergwerff A.A., Jonker F.H. Pharmacokinetics of ceftiofur in plasma and uterine secretions and tissues after subcutaneous postpartum administration in lactating dairy cows. *J. Vet. Med. Pharmacol. Ther.*, 2008; vol. 25: pp. 33-38.
- 63-Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. Evaluation of nonesterified fatty acid and B-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeast United States: critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J. Dairy Sci.*, 2010; vol. 93: pp. 546-554.
- 64-Overton M., Fetrow J. Economics of postpartum uterine health. *Proc. Dairy Cattle Reproduction Council, Omaha NE*, 2008; pp. 39-43.
- 65-Prieto M., Barrio M., Quintela L.A., Perez-marín C.C., Becerra J.J., Vigo M., Diaz C., Cainzos J., Prieto A., Fernandez F.I., Martinez D., Herradon P.G. Validation of a simple method for the interpretation of uterine cytology in cows. *Veterinari Medicina*, 2012; vol. 57, n. 7: pp. 360-363.
- 66-Quintela L.A., Becerra J.J., Cainzos J., Prieto A., Diaz C., Mourazos N., Fernandez F.I., Martinez D., Barrio M., Herradon P.G. La citología endometrial en la vaca. *Boletín de Anembe*, 2010; vol. 86: pp. 26-32.
- 67-Rajala P.J., Gröhn Y.T. Effects of dystocia, retained placenta and metritis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1998; vol. 81: pp. 3172-3181.
- 68-Risco C.A., Hernandez J. Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performances in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology*, 2003; vol. 60: pp. 47-58.
- 69-Sheldon I.M., Bushnell M., Montgomery J., Rycroft A.N. Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattle. *Vet. Rec.*, 2004; vol. 155: pp. 383-387.
- 70-Sheldon I.M., Noakes D.E., Rycroft A.N., Pfeiffer D.U., Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, 2002; vol. 123: pp. 837-845.
- 71-Sheldon I.M., Rycroft A., Zhou C. Association between postpartum pyrexia and uterine bacterial infection in dairy cattle. *Vet. Rec.*, 2004; vol. 154: pp. 289-293.
- 72-Sheldon I.M., Rycroft A.N., Dogan B., Crave M., Bromfield J.J., Chandler A., Roberts M.H., Price S.B., Gilbert R.O., Simpson K.W. Specific strains of *Escherichia coli* are pathogenic for the endometrium of cattle and cause pelvic inflammatory disease in cattle and mice. *Plos One*, 2010; vol. 5, n. 2: e9192.
- 73-Sheldon I.M. The postpartum uterus. *Vet. Clin. Food Anim.*, 2004; vol. 20: pp. 569-591.
- 74-Sheldon I.M. Mechanisms of infection and immunity in the bovine female genital tract post partum. *Dairy symposium proceedings*, 2011; Milwaukee, Wisconsin.
- 75-Sheldon I.M. The definition of metritis. Recommendation against metritis. *Advance fertility management Pfizer*; 2008; pp. 9-16.
- 76-Sheldon I.M., Cronin J., Goetze L., Donofrio G., Schuberth H.J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol. Reprod.* 2009; vol. 81: pp. 1025-1032.
- 77-Sheldon I.M., Noakes D.E., Dobson H. Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving. *Vet. Rec.*, 2001; vol. 148: pp. 172-175.
- 78-Sheldon I.M., Lewis G.S., LeBlanc S., Gilbert R.O. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 2006; vol. 65, n. 8: pp. 1516-1530.
- 79-Smith B.I., Donovan G.A., Risco C.A., Young C.R., Staker L.H. Serum haptoglobin concentrations in Holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet. Rec.*, 1998; vol. 142: pp. 83-85.
- 80-Smith B.I., Donovan G.A., Risco C.A., Littell R., Young C., Stanker L.H. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J. Dairy Sci.*, 1998; vol. 81: pp. 1555-1562.
- 81-Thun R., Kunding H., Zerobin K., Kindahl H., Gustafsson B., Zeigler W. Uterine motility in the cow during the late pregnancy, parturition and puerperium. *Schweiz Arch Tierheilk*, 1993; vol. 135: pp. 333-344.
- 82-Urton G., von Keyserlingk M.G.A., Duffield T.F., Leslie K.E., Walton J.S., LeBlanc S.J. Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2007; vol. 90: pp. 315-324.
- 83-Westermann S., Drillich M., Kaufmann T.B., Madoz L.V., Heuwieser W. A clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginoscopy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows. *Theriogenology*, 2010; vol. 74: pp. 1248-1255.
- 84-Whiteford L.C., Sheldon I.M. Association between clinical hypocalcaemia and postpartum endometritis. *Vet. Rec.*, 2005; vol. 157: pp. 202-203.
- 85-Williams E.J., Fisher D.P., Noakes D.E., England G.C.W., Rycroft A., Dobson H., Sheldon I.M. The relation between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, 2007; vol. 68: pp. 549-559.
- 86-Wira C.R., Fahey J.V. The innate immune system: gatekeeper to the female reproductive tract. *Immunology*, 2004; vol. 111: pp. 13-15.
- 87-Zerbe H., Schuberth H.J., Engelke F., Frank J., Klug E., Libold W. Development and comparison of in vivo and in vitro models for endometritis in cows and mare. *Theriogenology*, 2003; vol. 60: pp. 209-223.
- 88-Zhou C., Boucher J.F., Dame K.J., Moreira M., Graham R., Natel J., Zuidhof S., Arfi L., Flore R., Neubauer, Olson J. Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001; vol. 219: pp. 805-808.
- 89-Zwald N.R., Wiegel K.A., Chang Y.M., Welpel R.D., Clay J.S. Genetic selection for health traits using producer-recorded data. I. Incidence rates, heritability estimates and sire breeding values. *J. Dairy Sci.*, 2004; vol. 87: pp. 4287-4294.