

PATOLOGIE DELL'APPARATO RIPRODUTTORE DEL BOVINO

Endometrite clinica e subclinica

Significato della diagnosi e prospettive terapeutiche

Giovanni Gnemmi, Elisa Ferrari, Cristina Maraboli

Medici veterinari liberi professionisti, Bovinevet - Bovine Ultrasound Services
Premosello Chiovena (VB)

RIASSUNTO

Negli ultimi quarant'anni sono state proposte molte terapie, che fondamentalmente si sono basate sull'introduzione in utero di sostanze antibiotiche e/o soluzioni debolmente irritanti. Le nuove acquisizioni in tema di endometrite permettono di mettere in discussione le modalità diagnostiche e le terapie fino a qui utilizzate. La diagnosi di endometrite clinica o subclinica deve essere precisa, precoce, funzionale. Per questo scopo, l'ultrasonografia è oggi lo strumento migliore a disposizione del veterinario.

Parole chiave: riproduzione, ultrasonografia, utero, endometrite clinica e subclinica, bovina da latte.

SUMMARY

Clinical and subclinical endometritis

Over the past forty years, many therapies have been proposed, which basically are based on the introduction in utero of antibiotics and/or slightly irritant solutions. The new acquisitions in the field of endometritis allow vets to challenge the diagnostic modalities and therapies used to here. The diagnosis of clinical or subclinical endometritis must be precise, early and functional. For this purpose, ultrasonography is currently the best tool available to the vets.

Keywords: reproduction, ultrasonography, uterus, clinical and subclinical endometritis, dairy cow.

L'endometrite è sempre stata considerata un problema molto serio nella gestione riproduttiva del bovino da latte. Negli ultimi quarant'anni sono state proposte molte terapie, che fondamentalmente si sono basate sull'introduzione in utero di sostanze antibiotiche e/o soluzioni debolmente irritanti. Le nuove acquisizioni in tema di endometrite permettono di mettere in discussione le modalità diagnostiche e le terapie fino a qui utilizzate, aprendo il campo a nuovi approcci terapeutici, anche non convenzionali (foto 1).

L'endometrite: caratteristiche generali

L'endometrite è un'infezione-infiammazione dell'endometrio, dalla terza settimana post-parto [1]. È molto importante chiarire la differenza con la metrite, che è un'infezione/infiammazione del miometrio e dell'endometrio, tipica dei primi venti giorni post partum [1]. Si tratta di definizioni generali: è pertanto possibile incontrare una metrite anche dopo il 20° giorno e/o un'endometrite prima del 21° giorno post partum. Chiarita la definizione, è bene definire sul piano clinico le endometriti. Si distinguono endometriti cliniche e sub cliniche. Le prime sono caratterizzate da una sintomatologia clinicamente manifesta; sulla base del contenuto di pus, si distinguono in endometriti purulente (> 50% di pus) (foto 2) e muco-purulente (≤ 50% di pus) (foto 3). L'endometrite purulenta è riscontrabile normalmente tra il 21°-26° giorno, mentre l'endometrite muco-purulenta, si trova normalmente a partire dal 28° giorno post partum. L'endometrite sub-clinica (foto 4) è caratterizzata dall'assenza di sintomi clinici, in particolare dall'assenza di perdite vaginali e/o nel vestibolo vaginale [2]. Il livello

di PMN è diverso a seconda del momento in cui si controllano: a 30 giorni è del 18% circa [3], mentre a 45 giorni normalmente è superiore al 6% [3]. Un valore di PMN a 30 giorni post partum superiore all'8%, è correlabile a minori performance riproduttive. Oltretutto è solo con valori di PMN superiori al 18% che è possibile mettere in evidenza una significativa riduzione delle performance riproduttive della bovina. Raccolte purulente dopo la fine del tempo di attesa volontario, vengono definite piometra (foto 5) [1]. Quando la raccolta uterina non è di pus, ma di muco, si parla invece di mucometra (foto 6). Quest'ultima va distinta in una forma vera, in cui aumenta la produzione di muco da parte delle ghiandole endometriali (endometriosi?), insieme a un mancato drenaggio del muco a causa della persistenza del corpo luteo; il prognostico



Foto 1. Bovina con endometrite.



Foto 2. Endometrite purulenta. Il pus è dominante. Ultrasonograficamente il contenuto uterino si presenta ecogeno in modo omogeneo.

di questa forma è infausto. Esiste poi una pseudo-mucometra, caratterizzata da semplice mancato drenaggio del muco, per persistenza del corpo luteo, senza che vi sia una iper-produzione di muco. La prognosi di questa forma è fausta.

Nelle endometriti, cliniche o subcliniche si ha sempre un ritardo d'involuzione dell'utero.

I fattori predisponenti delle endometriti sono gli stessi delle metriti. La ritenzione di placenta, il prolasso dell'utero, la metrite, la chetosi (clinica e/o subclinica), la dislocazione abomasale (destra o sinistra), la sindrome della vacca a terra (in generale le ipocalcemie), le mastiti al parto, le podopatie al parto, le gravidanze gemelari, la natimortalità, sono tutti fattori predisponenti. Spesso non si dà abbastanza importanza all'ambiente ecologico nel quale la mandria si trova. In particolare, lo spazio a disposizione delle bovine nell'asciutta e nel pre-parto, l'igiene del parto e le condizioni di gestione del *post partum*, sono estremamente importanti nel predisporre all'endometrite (foto 7).

Diagnosi di endometrite

La diagnosi di endometrite può essere realizzata con diversi metodi

1. Valutazione clinica

Valutando il colore, la consistenza e l'odore delle perdite vaginali è possibile fa-



Foto 3. Endometrite muco purulenta. Il muco è dominante. Ultrasonograficamente il contenuto uterino si presenta eterogeneo, come una bufera di neve.



Foto 4. Endometrite sub clinica. La presenza di materiale eco denso all'interno dell'utero permette di fare una diagnosi molto accurata. Ecograficamente il materiale appare ecogeno e speculare al profilo dell'endometrio.

re una diagnosi di tipo clinico. La diagnosi si realizza attraverso la valutazione dell'*endometrial score* [4].

Questo metodo ha una specificità bassa, per il grande numero di false negatività che comporta: l'essudato manca nelle forme subcliniche di endometrite e, talvolta, anche in alcune forme cliniche (tabella 1).

La diagnosi di endometrite attraverso la palpazione ha una scarsa accuratezza: sia la sensibilità che la specificità sono basse.

Inoltre è quasi impossibile fare la diagnosi di endometrite subclinica.



Foto 5 Piometra. Contenuto uterino con diverso contenuto di pus. Appare più o meno ecogeno, ma l'aspetto è sempre quello di una bufera di neve.

2. Citologia

La diagnosi citologica è stata proposta come il *gold standard* per molti anni. Le tecniche sono sostanzialmente due: il flushing [5] e il cytobrush [2, 3, 6]. Con la prima tecnica talvolta non si riesce a prelevare una quantità sufficiente di liquido per fare il controllo (17% dei casi) [3]; inoltre rispetto alla seconda si ha una maggiore alterazione cellulare [3] e s'impiega maggior tempo per arrivare a determinare il numero dei PMN.

La citologia è diversa dalla biopsia: nella citologia si raccolgono cellule per lo più di desquamazione (cellule endometriali), mentre nella biopsia, si preleva direttamente una parte di endometrio [7].

In caso di un processo infiammatorio (endometrite) si troveranno, oltre alle cellule endometriali, soprattutto cellule infiammatorie, la maggior parte delle quali è costituita da neutrofili polimorfonucleati (PMN). Tutte le volte che si stabilisce un processo infiammatorio nell'utero vi è una migrazione di PMN dal sangue: queste cellule costituiscono la prima linea di difesa [7, 8]. I PMN sono cellule più piccole rispetto alle cellule dell'epitelio endometriale, inoltre anche grazie alla forma lobulata del nucleo [7] sono facilmente distinguibili. La percentuale di PMN alla fine del TAV non deve superare il 4-6%; in caso di endometrite il numero di PMN aumenta. In pratica si calcola il numero di

TABELLA 1. Endometrial score

	Descrizione	Score
Caratteristiche dell'essudato	Muco chiaro e lucido	0
	Muco chiaro contenente fiocchi di pus bianco	1
	Essudato < 50 mL contenente ≤ 50% di pus	2
	Essudato > 50 mL contenente ≥ 50% di pus	3
Odore dell'essudato	Essudato senza odore	0
	Essudato con odore fetido	3

L'utilizzo di questo score, permette di fare una diagnosi di endometrite attraverso la valutazione delle perdite vaginali [4].

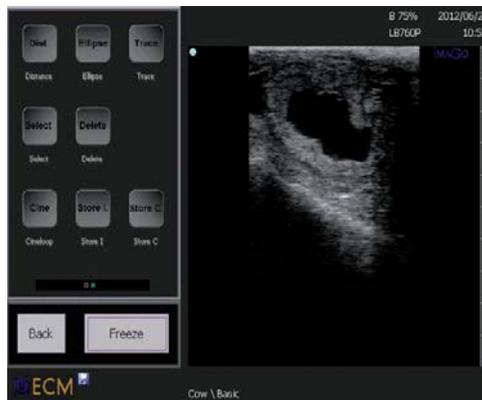


Foto 6. Mucometra. Contenuto uterino perfettamente anecogeno. Simile a una gestazione, se ne differenzia per l'assenza dell'embrione.



Foto 7. L'igiene ambientale e la disponibilità di spazio sono parametri di primaria importanza nella prevenzione delle endometriti.

PMN rispetto al totale delle cellule presenti. Il numero di PMN varia in ragione della distanza dal parto: circa il 95% degli uteri è "contaminato" da batteri, nella prima settimana *post partum*. Lo sviluppo di una infezione uterina, dipende dal



Foto 8. Riflessi speculari.

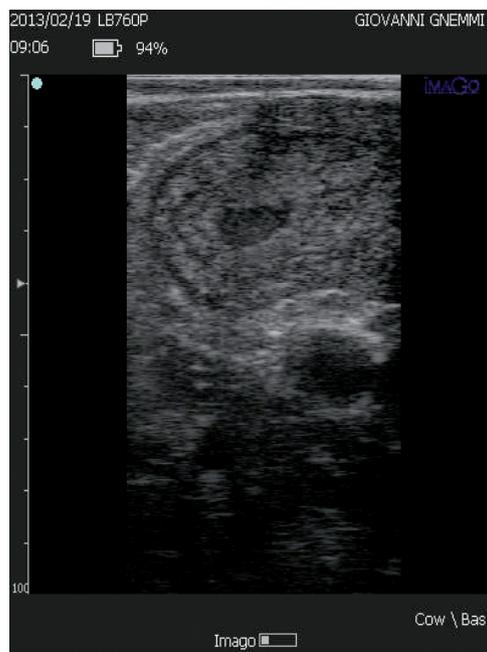


Foto 9. Immagine a bufera di neve.

tipo e dal numero di batteri coinvolti e dalla capacità di risposta immunitaria della bovina. In una situazione normale, mano a mano che procede l'involutione uterina, il numero di PMN diminuisce.

L'esame citologico va effettuato rigorosamente in utero, rispettando le regole di igiene e le buone pratiche, al fine di evitare una contaminazione iatrogena dell'utero. Oggi esistono kit per il cytobrush (circa 3 euro al pezzo), ma nulla vieta la realizzazione di dispositivi artigianali, altrettanto efficaci e magari più convenienti. Realizzato il raschiato endometriale (normalmente in uno dei due corni uterini), cercando il più possibile di essere veloci, puliti e rispettosi della bovina (evitare di perforare l'utero con lo spazzolino!), si estrae lo spazzolino e viene strisciato su un vetrino copri oggetto, quindi

fatto asciugare all'aria. Non è necessario colorare il vetrino subito, ma è possibile farlo alla fine della giornata, ricorrendo alla colorazione Diff-Quik (tre step) e fissando le cellule con il Cyto-Spray. A questo punto il vetrino è pronto per essere analizzato, oppure riposta in corretto contenitore, si potrà concentrare la valutazione dei vetrini settimanalmente.

3. Diagnosi ultrasonografica

La diagnosi ultrasonografica di endometrite è semplice, rapida e accurata. L'endometrite purulenta, muco purulenta, la piometra e la mucometra, si evidenziano in modo estremamente rapido e preciso, anche ricorrendo a unità ultrasonografiche ultra portatili [9, 10]. Sulla base del contenuto di PMN e muco, il contenuto uterino potrà essere più o meno ecogeno e abbondante; tendenzialmente l'endometrite purulenta, muco purulenta e la piometra, hanno un aspetto ecografico a bufera di neve, mentre la mucometra è perfettamente anecogena. Normalmente queste infiammazioni sono accompagnate dalla presenza di uno o più corpi lutei, compatti e/o cavitari.

Analogamente, è possibile emettere una diagnosi precisa di endometrite subclinica, purché la valutazione non si limiti al solo spessore dell'endometrio (> 8mm) e allo spessore del lume uterino (> 3 mm). Infatti, la diagnosi basata su questi due parametri è oltremodo imprecisa, per l'elevato numero di falsi positivi (sensibilità molto bassa). Tutte le bovine in proestro, estro e metaestro, sono potenzialmente diagnosticabili come endometriti subcliniche, per il fatto di avere oltre 8 mm di spessore dell'endometrio e oltre 3 mm di spessore del lume uterino [2]. Evidentemente la diagnosi ultrasonografica deve tenere in considerazione la mappa follicolare della bovina e la presenza di un corpo luteo (stabilire se la bovina è ciclica o in anestro; se ciclica, in quale finestra estrale si trova). Oltre a valutare la quantità del liquido presente in utero, si deve osservare la tipologia di questo materiale, cercando di stabilire se è anecogeno o più o meno ecogeno. L'anecogenicità depone per l'assenza di endometrite, se escludiamo la mucometra, mentre la presenza di una sorta di bufera di neve (più o meno densa) depone sempre per un'infiammazione uterina. Il processo diagnostico, si deve basare su delle osservazioni oggettive: la presenza di alcuni artefatti, rispetto ad altri, permette di differenziare l'endometrite da un utero potenzialmente normale. In pre-

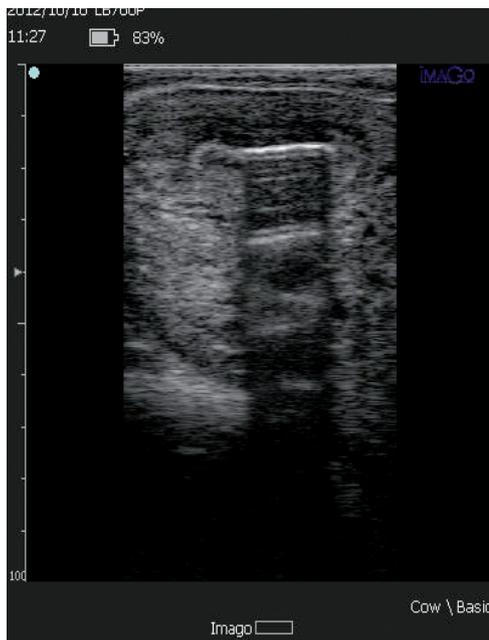


Foto 10. Coni d'ombra.

senza di un utero normale, con un profilo estrogenico (proestro, estro, metaestro), è normale incontrare uno spessore endometriale superiore a 8 mm e un contenuto liquido uterino superiore a 3 mm, ma innanzi tutto il liquido è anecogeno e sono presenti riflessi speculari (foto 8), mentre in presenza di liquido frammisto a fibrina e PMN, i riflessi speculari non si formano e si avrà la tipica bufera di neve (foto 9). In presenza di materiale molto ecodenso, si avrà una riflessione completa degli ultrasuoni, con formazione di coni di ombra (*shadow*) (foto 10). La presenza di questi artefatti permette di stabilire con assoluta certezza che la bovina è affetta da endometrite (probabilmente) subclinica, indipendentemente dallo spessore dell'endometrio e dallo spessore del lume uterino.

Evidentemente, in questo tipo di diagnosi, l'esperienza del tecnico, il tipo di unità ecografica, il *set up* della stessa e le condizioni ambientali (luce estrema), hanno un ruolo importante. Ma un tecnico attento, anche senza decenni di esperienza, con un'unità ecografica ultra portatile, può formulare questa diagnosi in tempo reale.

Prospettive terapeutiche

La terapia dell'endometrite è certamente uno dei temi più dibattuti, nell'ambito della gestione riproduttiva del bovino da latte. Si può affermare che esistono tre diversi approcci terapeutici.

TABELLA 2. Percentuali di PMN a diversi giorni dal parto, secondo autori diversi [7]

Autore	Giorni <i>post partum</i>			
	21-33	28-41	34-47	40-60
Sheldom et al., 2008	18%	-	10%	-
Hammon et al., 2006	25%	-	-	-
Gilbert et al., 2005	-	-	5%	-
Barlund et al., 2008	-	-	-	-
Kasimanickam et al., 2004	18%	10%	5%	-

1. Utilizzo delle medicazioni antibiotiche intrauterine

Gli antibiotici intrauterini, sono tutt'oggi molto utilizzati, tra il 20°-40° giorno post-parto, per la terapia delle endometriti [11]. È lecito chiedersi perché, se è vero che oltre il 90% delle endometriti presenti dopo il 40° giorno post-parto, sono infiammazioni e non infezioni. La scientificità dell'efficacia di questi trattamenti, non è stata per altro dimostrata [14].

2. Utilizzo delle prostaglandine

Le prostaglandine sono utilizzate per drenare l'utero. Il loro utilizzo è suggerito sia in presenza sia in assenza del corpo luteo. Ovviamente in assenza di un corpo luteo il loro effetto è nullo. Recentemente sono state messe in discussione, sia in termini di precocità di utilizzo (non incidono positivamente sulle performance riproduttive prima della fine del tempo di attesa volontario) [12], sia in termini di efficacia [13, 14].

3. Utilizzo di soluzioni debolmente irritanti

Normalmente vengono utilizzate soluzioni come la jodio-jodurata di Lugol al 3-5%. Il rischio con queste soluzioni (se utilizzate ripetutamente oppure a concentrazioni superiori) è la fibrosi uterina (foto 11) che, *de facto*, compromette irreversibilmente la fertilità uterina.

Recenti studi, hanno analizzato scientificamente le procedure terapeutiche in uso per l'endometrite, permettendo di chiarire un tema: ne le prostaglandine, ne gli antibiotici intra uterini, sono una misura adeguata a contrastare il problema [13, 14].

Un altro importante aspetto è la guarigione spontanea delle endometriti: circa il 70% di queste guarisce spontaneamente nei primi due mesi di lattazione [12].

Ci si deve chiedere, quale sia il vero obiettivo: curare l'endometrite o ingravidare la bovina? Se l'obiettivo è ingravidare la bovina, le terapie per l'endometrite perdono



Foto 11. Fibrosi uterina.

di significato. L'incidenza dell'endometrite assume un'importanza epidemiologica, ovvero è un parametro indiretto per valutare se la gestione del *transition period* è adeguata. È possibile utilizzare questo parametro come indicatore dell'ambiente ecologico e zootecnico nel quale la bovina vive, ma è anche un indicatore della gestione umana delle bovine prima, durante e dopo il parto.

In presenza di un'endometrite alla fine del tempo di attesa volontario, se in presenza di un corpo luteo, ricorrere a una Presynch-Ovsynch, è un'ottima decisione, finalizzando il trattamento all'ingravidamento della bovina e, in questo modo, realizzando una "terapia" dell'endometrite attraverso l'induzione di tre estri in 32 giorni.

In presenza di endometrite, ma in assenza di un corpo luteo, è bene attendere: nor-

malmente questi animali sono in un BEN molto profondo. Il primo obiettivo è la ripresa della ciclicità, la terapia dell'endometrite è un problema (conseguenza?) che passa in secondo piano.

Conclusioni

La diagnosi di endometrite clinica o subclinica deve essere precisa, precoce, funzionale. Per questo scopo, l'ultrasonografia è oggi lo strumento migliore a disposizione del veterinario.

È stata ampiamente dimostrata l'inefficacia di terapie precoci (20-40 giorni *post partum*), con prostaglandine e/o con antibiotici intrauterini. Il loro effetto è molto più psicologico che curativo. La maggior parte delle endometriti guarisce spontaneamente nei primi due mesi di lattazione, inoltre oltre il 90% delle endometriti alla fine del tempo di attesa volontario sono infiammazioni e non infezioni. Questo pone degli interrogativi legittimi, relativamente all'uso che fino a oggi si è fatto (e che si sta facendo) degli antibiotici intrauterini, aprendo a nuove eventuali terapie, come i FANS (intrauterini? Per via generale? A quale dosaggio?).

Dato che la maggior parte delle endometriti guarisce spontaneamente, probabilmente si deve rivalutare il "tempo" come forma di terapia alternativa ed efficace, garantendo contemporaneamente il risultato, il welfare e la sicurezza del consumatore. Va da sé che il passaggio successivo e fondamentale è la prevenzione del problema. ■

Bibliografia

- 1-Sheldon I.M., Lewis S.L., LeBlanc S., Gilbert R.O. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*. 2006; vol. 65: pp. 1516-1530.
- 2-C.S.Barlund, T.D.Carruthers, C.L. Waldner, C.W.Palmer. 2008. A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology* 69, 714-723.
- 3-Prieto M., Barrio M., Quintela L.A., Perez-Marin C.C., Becerra J.J., Vigo M., Diaz C., Cainzos J., Prieto A., Fernandez F.I., Martinez D., Herradon P.G.. *Veterinari Medicina*. 2012; vol. 57, n. 7: pp. 360-363.
- 4-Sheldom M. The postpartum uterus. *Vet Clin Food Anim*. 2004; vol. 20: pp. 569-591.
- 5-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.
- 6-Kasimanickam R., Duffield T.D., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.L., 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. 2005; *Can Vet J*. vol. 46: pp. 225-259.
- 7-Quinteia L.A., Becerra J.J., Cainzon J., Prieto A., Diaz C., Mourazos N., Fernandez F.I., Martínez D., Barrio M., Herradon P.G. La citologia endometrial en la vaca. *Boletín de ANEMBE*. vol. 86: pp. 26-32
- 8-Klucinski W., Targowki S.P., Miernik-Degorska E., Winnicka A. The phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes isolated from normal uterus and that with experimentally induced inflammation in cows. *Zentralbl.Vet Med A*. 1990; vol. 37: pp. 506-512.
- 9-DesCôteaux L., Colloton J., Gnemmi G. *Ultrasonography of the Bovine Female Genital Tract*. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2009; vol 25: pp. 733-752.
- 10-DesCôteaux L., Colloton J., Gnemmi G. *Practical atlas of ruminant and camelid reproductive ultrasonography*. Wiley-BlackWell, 2010.
- 11-LeBlanc D.J., Anderson G.A., Malmo J. Effect of intrauterin treatment with cephapirin on the reproductive performance of seasonally calving dairy at risk of endometritis following periparturient disease. *Aus Vet J*. 2008; vol. 86: pp. 250-258.
- 12-Le Blanc D.J. *WBC* 2010.
- 13-Haimerl P., Arlt S., Heuwieser W. Evidence-based medicine: quality and comparability of clinical trials investigating the efficacy of prostaglandin F2 for the treatment of bovine endometritis. *Journal of Dairy Research*. 2012; vol. 79, n. 3: pp. 287-296.
- 14-Lefebvre R., Stok A.E. Therapeutic efficiency of antibiotics and prostaglandin F2 in postpartum dairy cows with clinical endometritis: an Evidence-Based Evaluation. *Vet Clin Food Anim*. 2012; vol. 28: pp. 79-96.