

PATOLOGIA BOVINA

L'ipocalcemia nel bovino da latte

Prima parte: epidemiologia, fisiopatologia, clinica

La gestione della *transition cow* rappresenta un momento di straordinaria importanza nella bovina da latte. L'evento-parto per la bovina è un momento di enorme impegno metabolico, per non parlare dello sconvolgimento ormonale che ne è alla base. Già nel 1997 Goffe e Horst, introdussero la *Sindrome immunodepressiva post partum*, sottoponendola all'attenzione mondiale come una vera e propria patologia, successivamente definita clinicamente dalla *Droopy syndrome*. L'origine di questa sindrome è nota, ma nonostante questo, sul piano pratico si stenta a capirne l'importanza e soprattutto non si mettono sufficientemente in atto tutte le misure (*housing, management, nutrizione, ecc.*) necessarie a prevenirla.

Sono diverse le patologie che possono affliggere la bovina durante il *transition*, ma tutte si possono considerare ampiamente correlate tra loro (figura 1).

Gli autori ritengono che si possa affermare, con un ragionevole e accettabile margine di errore, che la madre di tutte le patologie del post-parto, si possa riconoscere nell'ipocalcemia: questa considerazione è forse "forte", ma probabilmente permette di reinquadrare una patologia vera e propria, spesso sottovalutata. Pensare che l'ipocalcemia post-parto sia solamente *Sindrome vacca a terra* è riduttivo: in realtà si tratta di un'alterazione metabolica ben più articolata sia sul piano clinico, che fisiopatologico, di cui la sindrome della vacca a terra può essere una delle espressioni cliniche.

Il costo dell'ipocalcemia, e soprattutto il costo delle patologie ad essa correlate (le

mastopatie, soprattutto da *E. coli*, che spesso accompagnano il decubito protratto, la distocia e il prolasso dell'utero per ipocalcemie al momento del parto, la ritenzione di placenta, la metrite, la dislocazione sinistra dell'abomaso), è elevato: costi di terapia (spesso lunga in caso di recidive), riduzione della produzione fino al 14%, necessità di eliminare l'animale. È stato dimostrato in diversi studi che gli animali con *Downer syndrome* hanno una probabilità del 35% di essere eliminati nei primi 150 giorni di lattazione [2] (figura 2).

Scopo di questo articolo è quello di presentare questo problema con l'ottica del clinico di campo, che ha necessità di capire i meccanismi fisiopatologici di una malattia (per poterla prevenire), ma anche di disporre di strategie diagnostiche e terapeutiche efficienti ed economicamente vantaggiose.

Epidemiologia

Il target per la "febbre del latte" è intorno al 5% (non dovrebbe mai superare comunque l'8%) [1]. Quando nella mandria l'incidenza supera il 20% nelle pluripare, evidentemente si deve assolutamente considerare l'evento, non più come un problema del singolo animale, ma come un problema di mandria e come tale va affrontato, considerando i diversi fattori predisponenti [1]. La *milk fever* ha una maggiore incidenza nelle bovine di 3°-7° parto (5-10 anni di età), che presentano una incidenza pressoché doppia rispetto alle bovine di secondo parto: ciò sarebbe da mettere in relazione con la riduzione nu- ►►

Giovanni Gnemmi
Cristina Maraboli
Bovinevet, Verbania



Correlazione tra le diverse patologie *post partum*

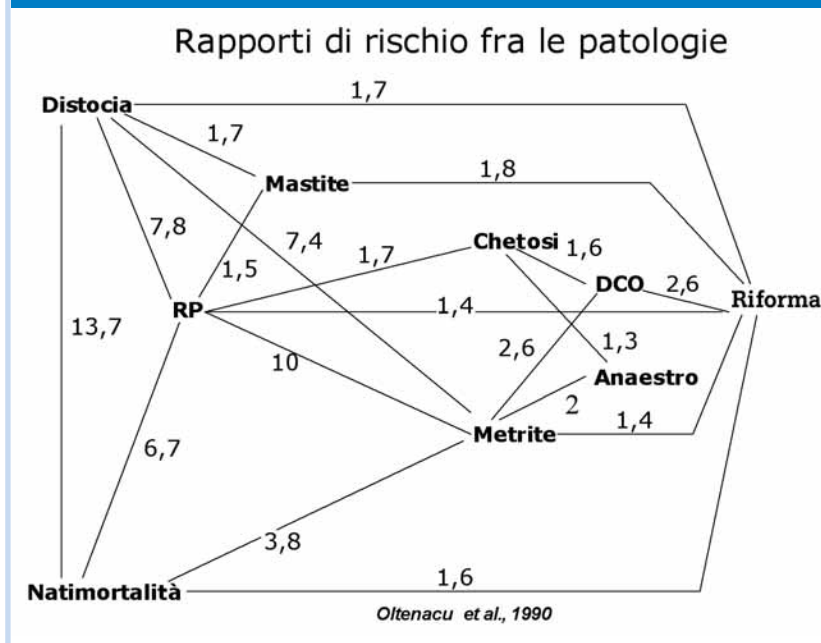


Figura 1

merica dei recettori intestinali per la $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$, che sarebbero inversamente proporzionali all'età della bovina. Questa situazione renderebbe le bovine anziane meno pronte nel rispondere alla Vit D. Nelle primipare si tratta di una sindrome pressoché assente: questi animali hanno una più pronta capacità di adattamento

alla maggiore richiesta di calcio del *post partum*. Questa maggiore capacità di adattamento delle primipare è direttamente correlata con l'efficienza del meccanismo di riassorbimento intestinale del calcio, efficienza che è inversamente proporzionale all'età della bovina [2]. Sono soprattutto le bovine ad alta produzione a soffrirne.

È stata anche notata una, seppur piccola, predisposizione genetica di alcune razze: per molto tempo si è creduto che questa patologia nella razza Jersey fosse molto importante e imponente, rispetto alla Holstein; probabilmente si dovrebbe rivedere l'entità di questa maggiore predisposizione, alla luce della maggiore longevità della Jersey [2]. È stata anche notata una predisposizione individuale e soprattutto di alcune linee di sangue, ma la predisposizione ereditaria all'ipocalcemia, sarebbe insignificante [2]. Circa il 75% dei casi di *milk fever* si realizzano nelle prime 24 ore post-parto, un 12% si realizza tra le 24-48 ore dopo il parto, mentre solo un 6% dei casi si verificano prima del parto e possono essere causa di distocia (l'ipocalcemia inibisce la contrattilità uterina durante lo stadio II del parto); solo un 7% delle ipocalcemie si stabilisce fuori dell'evento-parto: queste forme sono associate ad acidosi ruminale, disturbi del metabolismo proteico (intossicazione da urea, eccesso di proteine nella razione), intossicazione da ossalacetati, tossinfezioni, eccesso di estrogeni circolanti (fitoestrogeni e calore) [1, 2, 3].

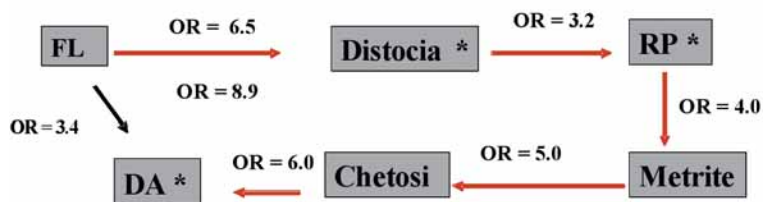
Il periodo critico per questa patologia si può ritenere comunque quello compreso tra il giorno del parto e il 10°-12° giorno *post partum* [2].

Nel bovino da carne, così come nella pecora e nella capra, la *milk fever* può avere un andamento epidemico; in particolare nei piccoli ruminanti sarebbero determinanti eventi stressanti [2]. Eventi stressanti come un digiuno di 48 ore, possono essere pericolosi anche per il bovino: si ha infatti una seria caduta del calcio plasmatico, che a sua volta risulterà responsabile di una paresi ipocalcémica. Ciò si può verificare nella bovina gravida (da carne, ma anche da latte), sottoposto a regimi alimentari restrittivi, in particolare durante i mesi invernali, oppure che soffre di diarrea da molto tempo [2].

Non va dimenticato che il livello plasmatico di calcio viene influenzato anche dalla somministrazione endovenosa di antibiotici come gli aminoglicosidi e le tetra-

Correlazione statistica tra l'ipocalcemia e le patologie *post partum*

FEBBRE DEL LATTE E PATOLOGIE PUERPERALI



* Ipocalcemia senza paresi

Curtis et al., 1983 and Grohn et al., 1991

FL: febbre del latte; RP: ritenzione di placenta; DA: dislocazione abomasale.

Figura 2

cicline. Integratori come l'ossido di zinco (impiegato *per os*, come profilassi dell'eczema facciale della pecora alla dose di 40-120 mg/kg, oppure come profilassi delle podopatie), può indurre un'ipocalcemia transitoria, nelle 24 ore successive al trattamento [2].

Fisiopatologia

Il livello di calcio plasmatico decresce in tutte le vacche subito dopo il parto, in corrispondenza della montata latte.

La concentrazione plasmatica di calcio in una vacca adulta è di 8,5-10,4 mg/dL o 2,1-2,6 mmoli/L, che corrisponde a una quantità totale di calcio pari a 3 grammi in una bovina di 600 kg [1].

Praticamente tutte le bovine che partoriscono vanno incontro, nelle 24 ore successive al parto, a ipocalcemia subclinica con valori di calcio plasmatico < 1.8 mmoli/l (7,5 mg/dl); in alcuni animali, il livello di calcio si riduce assai più cospicuamente (< 1,5 mmoli/l o 5 mg/dl): clinicamente si notano disturbi neuromuscolari più o meno gravi, tipici della *milk fever* [2]. Senza nessun trattamento il livello del calcio scende drammaticamente arrivando a valori incompatibili con la vita (0,5 mmoli/l o 2 mg/dl).

Appare evidente che una bovina, per poter far fronte alla produzione di colostro, alla crescita fetale e alla produzione di latte alla fine della lattazione (fabbisogno di circa 30 grammi di calcio per giorno), deve essere in grado di mobilizzare calcio dalle ossa e di renderne molto efficiente l'assorbimento gastro-intestinale, che dipende in parte dalla produzione di 1,25-(OH)₂D₃ (per un'altra percentuale è invece indipendente dalla Vit D e avviene per diffusione passiva), da parte del rene in risposta al PTH (paratormone). Il terzo componente dell'omeostasi del calcio, è l'intensificazione del riassorbimento renale, che peraltro dà un minimo contributo all'aumento del calcio disponibile nella vacca in *transition* (finestra 1, 2, 3).

La Vit D viene ingerita con gli alimenti, oppure prodotta per irradiazione ultravioletta della pelle: passa in circolo e, a livello epatico, viene convertita in 25 idrossivit D. A livello renale si ha poi la conversione in 1,25 didrossivitD, per effetto del PTH. Il ruolo principale dell'1,25 didrossivit D è quello di stimolare il trasporto attivo del calcio a livello dell'epitelio intestinale.

Si può ritenere determinante nello sviluppo della *milk fever* un insufficiente li-

vello di PTH o di Vit D, anche se la causa di questo problema endocrino ancora oggi non è perfettamente chiarita (tabella 1). L'omeostasi del calcio viene influenzata da tre fattori chiave [2]:

- eccessiva perdita di calcio con il colostro-latte, con variazioni individuali in ragione della quantità di colostro-latte prodotto, ma anche in ragione della concentrazione di calcio per litro;
- peggioramento del riassorbimento intestinale di calcio;
- il riassorbimento di calcio dalla matrice organica dell'osso può non essere sufficientemente rapido (specialmente in gravidanza avanzata), per mantenere inalterato il livello di calcio plasmatico. Nelle vacche di età avanzata, il meccanismo di riassorbimento osseo può essere spesso insufficiente: il numero degli osteoblasti decresce con l'aumento dell'età, il che spiega come vi possa essere un ritardo nella compensazione dell'ipocalcemia.

Tutte le volte che il livello di calcio plasmatico scende, si ha liberazione di PTH, che come effetto diretto induce un'attivazione degli osteoclasti (riassorbimento osseo) ma anche un maggior riassorbimento gastro-enterico di calcio (via 1,25-(OH)₂D₃) e un incremento dell'assorbimento tubulare (renale) del calcio stesso.

Bastano anche lievi modifiche del calcio plasmatico per indurre la liberazione di PTH, ma allo stesso tempo va ricordato che la liberazione di PTH può essere depressa anche da una condizione di ipomagnesemia, il che spiega bene la connessione tra l'ipo-magnesemia tetanica e l'ipocalcemia nella vacche da carne.

La liberazione di PTH è controllata tramite un meccanismo a *feed-back* negativo dalla concentrazione plasmatica del calcio ionizzato. L'ormone agisce direttamente sulle cellule del tessuto osseo, specialmente sugli osteociti e sugli osteoclasti: il suo primo effetto è quello di determinare un rapido aumento del rilascio del

Le tre componenti dell'omeostasi del calcio

- ▶ Riassorbimento osseo
- ▶ Riassorbimento gastroenterico
- ▶ Riassorbimento renale

Finestra 1

Il riassorbimento osseo

Il riassorbimento osseo:
- è stimolato da: PTH/Vit D
- è depresso da: calcitonina e da ipercalcemia
Il ruolo della calcitonina nel bovino da latte è ancora oggi controverso: infatti la depressione del riassorbimento osseo, in bovine con *milk fever*, non è ancora stata dimostrata [2].

Finestra 2

Perdite giornaliere di calcio

Con il latte si perdono giornalmente 20-80 grammi di calcio (2-3 grammi per litro!), le necessità per l'osso fetale corrispondono a 2-10 g/die, la perdita fecale corrisponde a 6-10 g/die, mentre la perdita urinaria di calcio corrisponde a 0,25-1 g/die (quest'ultima quota è favorita dalla calcitonina e depressa dal PTH/1,15-D).

Nelle vacche da carne, nella pecora e nella capra non da latte, la domanda di calcio colostrale è sostanzialmente minore, rispetto alla richiesta di calcio per l'osso fetale. Questo spiega perché questi animali sono sottoposti a un elevato rischio di ipocalcemia primaria nell'ultima parte della gravidanza, in particolare negli ovicapri con gravidanze gemellari.

Finestra 3



calcio, dalla componente inorganica della matrice ossea, nel sangue.; tale effetto è probabilmente mediato dalla stimolazione dell'osteolisi osteocitica. Se l'ipersecrezione di PTH persiste per un certo tempo, si ha anche un aumento del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

Il PTH influenza direttamente l'escrezione renale di ioni: entro pochi minuti dalla sua liberazione aumenta l'escrezione renale di fosfati, di sodio, di potassio e diminuisce la *clearance* renale del calcio.

Sembra che tutti questi effetti del PTH a livello renale, osseo e gastro-enterico, siano mediati dall'attivazione dell'*adenil-cicliasi* attraverso un aumento di concentrazione intracellulare di *AMP ciclico*.

L'assorbimento del calcio durante l'ultima parte del *close-up*, è prevalentemente passivo (fuori controllo della Vit D). Immediatamente dopo il parto, con la montata latte, la necessità di calcio aumenta bruscamente: si libera del PTH, che riduce la perdita urinaria di questo elemento, stimola il riassorbimento osseo di calcio e incrementa la sintesi renale di 1,25 Vit D, che a sua volta incrementa l'assorbimento attivo del calcio a livello intestinale. Se questi tre meccanismi funzionano a dovere, gli effetti dell'ipocalcemia risultano minimizzati.

Esistono anche molti altri importanti fattori, che possono interferire con l'effetto del PTH a livello tissutale, riducendo la capacità individuale di rispondere efficacemente all'aumentata domanda di calcio, tipica della vacca in lattazione. Uno dei più importanti fattori è sicuramente il ruolo giocato dall'equilibrio acido-basico. Così, l'alcalosi metabolica predispone all'ipocalcemia e alla *milk fever*, principalmente perché l'alcalosi interferisce con il riassorbimento scheletrico e renale di calcio e con l'assorbimento gastroenterico dello stesso, per un'alterazione dei recettori tissutali del PTH e una conseguente ridotta produzione di 1,25-diidrossivitamina D. Le vacche che nel *close-up* assumono diete con elevate concentrazioni di sodio e/o potassio, sono predisposte all'alcalosi metabolica.

Una seconda causa di ipocalcemia è l'ipomagnesia: bassi livelli di magnesio deprimono la secrezione parotidea di PTH, oltre ad alterare la risposta dei tessuti al PTH. Diete ricche di potassio deprimono l'assorbimento ruminale di magnesio, oltre a indurre alcalosi metabolica.

Un eccesso di fosforo nella dieta del *close-up* (oltre 80 grammi per giorno), può

indurre *milk fever*: infatti il fosforo deprime la sintesi renale di 1,25 diidrossivitamina D. Questo accade quando il livello di fosforo nell'ultima parte della gestazione raggiunge i 2,6 mmoli/L o 8 mg/dL. In alcuni casi ci può anche essere ipocalcemia, associata a ipofosfatemia; questa situazione può essere sospettata quando ci sono tutti i sintomi della *milk fever*; l'animale viene trattato con borogluconato di calcio, migliora vistosamente, ma non è in grado di alzarsi dopo il trattamento.

Al momento del parto, il livello di fosforo e magnesio, rispettivamente, diminuisce e aumenta.

L'ipocalcemia può anche essere influenzata dagli estrogeni, potenti inibitori dell'attività osteoclastica. Il livello degli estrogeni aumenta drammaticamente alla fine della gravidanza e può ridurre anche moltissimo l'effetto del PTH sul riassorbimento osseo. L'effetto degli estrogeni spiega anche la particolare correlazione tra la *milk fever* e il calore: un incremento del tasso di estrogeni durante l'estro, determina una depressione dell'appetito, quindi una riduzione anche dei livelli di calcio.

Vacche che hanno appena partorito colpite da mastite iperacuta da *E. coli*, presentano ipocalcemia e possono presentare i sintomi della *milk fever* da non confondere con il decubito dovuto allo shock endotossico. L'endotossina indurrebbe un abbassamento dei livelli plasmatici di calcio e fosforo. Peraltro non è mai stato dimostrato che la bovina affetta da mastopatia iperacuta da *E. coli* debba essere sottoposta a una terapia con calcio simile a quella utilizzata per la *milk fever* [2].

Un elevato *Body Condition Score* al parto è positivamente correlato con bassi livelli di calcio plasmatici, quindi con alta incidenza di *milk fever*.

Segni Clinici

Si possono riconoscere un'ipocalcemia clinicamente manifesta e una forma subclinica. La *milk fever* è confermata da un basso livello di calcio plasmatico: sintomi clinici possono comparire quando il livello di calcio scende sotto 1,8 mmoli/l o 7.5 mg/dl; va anche ricordato che circa il 50% delle bovine intorno al parto ha questi valori di calcio senza peraltro presentare sintomi clinici (ipocalcemia subclinica) [2]. Il livello di calcio plasmatico non è sempre correlato con la gravità dei sintomi clinici.

Clinicamente distinguiamo tre stadi:

- Stadio I: le bovine presentano valori di

calcemia intorno a 1,4-1,9 mmoli/l ovvero 5,5-7,5 mg/dl (foto 1). Normalmente le bovine sono in grado di rimanere in stazione e sono moderatamente eccitate e nervose; la sintomatologia subdola e breve (meno di un'ora), rende la diagnosi di questo stadio particolarmente difficile. L'animale è restio a muoversi e normalmente non si alimenta o presenta una forte riduzione dell'appetito, che cala fino alla scomparsa della produzione lattea; si ha stasi ruminale, defecazione scarsa, la temperatura può essere normale o moderatamente aumentata per l'incrementato lavoro muscolare, mentre la frequenza respiratoria e cardiaca sono nella norma, solo in alcuni casi si può rilevare una modica tachicardia. Ci può essere ipersensibilità muscolare, caratterizzata da tremori della testa e degli arti. Ci può essere protrusione della lingua e bruxomania.

In alcuni casi, alla fine dello stadio I può persistere un moderato livello di iperestesia e tetania: questo fatto deve far pensare a una concomitante ipomagnesemia. In questi casi abbiamo anche eccitamento della bovina e contrazione spastica delle palpebre. Può essere presente trisma mandibolare, mentre la frequenza cardiorespiratoria è aumentata, con una maggiore intensità dei toni cardiaci. Se non si interviene terapeutamente, compensando tanto l'ipocalcemia come l'ipomagnesiemia, l'animale muore, spesso durante una crisi convulsiva [1, 2, 4].

- **Stadio II:** le bovine presentano generalmente valori di calcemia intorno a 0,85-1,6 mmoli/l ovvero 3,5-6,5 mg/dl (foto 2) [2]. L'animale è sempre in decubito sternale, come conseguenza della pervenuta paralisi flaccida. Si ha depressione del sensorio (più o meno accentuata, probabilmente associabile a difettosa perfusione a livello cerebrale). La testa può essere appoggiata sul fianco, mentre le estremità sono distese lateralmente; la colonna vertebrale può assumere la tipica forma a "S" per la mancanza di tono della muscolatura della colonna. Queste vacche possono avere anche fini contrazioni della muscolatura (tremori), in particolare del tricipite. Il musello è secco, le estremità e la cute sono fredde (la perfusione periferica è comunque insufficiente), mentre la temperatura rettale è inferiore alla norma, attestandosi intorno a 36-38 °C. Aumenta la frequenza cardiaca (80 batt./min.), ma si riduce fortemente l'intensità dei toni per la riduzione della contrattilità del muscolo cardiaco, come pure la for-



Foto 1. Bovina in stazione quadrupedale con paresi spastica (foto archivio personale del Prof. O. Perugia).



Foto 2. Bovina in decubito sternale permanente.

za del polso arterioso: in pratica si ha una gettata cardiaca inferiore e una caduta della pressione arteriosa; l'aumento di frequenza cardiaca è una compensazione; si riduce la pressione venosa e, come effetto, può risultare difficile evidenziare la vena giugulare. La frequenza respiratoria è normale: solo in alcuni casi è udibile un debole lamento o grugnito. Il riflesso pupillare è parziale o manca, mentre la pupilla può essere normale o completamente dilatata. C'è una seria stasi ruminale, che spiega il meteorismo secondario che sempre accompagna questo stadio della febbre del latte; la defecazione è sospesa completamente. Manca il riflesso anale e c'è nor-



Foto 3. Bovina in decubito laterale permanente (foto archivio personale del Prof. O. Perusia).

Ruolo del calcio a livello neuro-muscolare

Il calcio è determinante per la liberazione dell'acetilcolina (neurotrasmettitore) presso la giunzione neuro-muscolare. Se la liberazione dell'acetilcolina è depressa e/o assente si ha un blocco della trasmissione dell'impulso nervoso tra la giunzione e la fibra muscolare; come conseguenza si ha una paralisi flaccida. L'ipocalcemia impedisce anche l'interazione *actin-miosina* (calcio dipendente), con conseguente riduzione della contrattilità muscolare e quindi con l'espressione clinica di una paralisi flaccida. L'ipocalcemia interferisce anche con la contrattilità miocardica.

Finestra 4

malmente rilassamento dell'ano. Le pupille possono essere dilatate e non rispondono al riflesso della luce, questo per atonia del muscolo dilatatore della pupilla. Tutti i sintomi dello stadio II si realizzano dopo 1-12 ore [1, 2, 4].

- Stadio III: nelle bovine la cui calcemia è inferiore a 0,25 mmoli/l ovvero 1 mg/dl (foto 3). L'animale è sempre in decubito laterale e in stato comatoso. Si ha paralisi flaccida degli arti e la bovina non riesce in nessun caso a mantenere un decubito sternale. Si ha una marcata depressione cardio-circolatoria, mentre la temperatura è sempre inferiore alla norma. La frequenza cardiaca è intorno a 120 batt./min, mentre è quasi impossibile percepire i toni cardiaci. Il polso arterioso non si riesce a rilevare, mentre

Per saperne di più

- 1- Divers T.J., Peek S. F. *Rebhun's Disease of Dairy Cattle*. Saunders Elsevier St. Louis 2007: pp. 596-603.
- 2- Radostits O.M., Gay C.C., Hinchcliff K.W., Constable P. D. *Veterinary Medicine* 10th ed.: pp. 1626-1654.
- 3- Oetzel G., Goff J., Jardon P., Byers D., Van Saun R.

può essere impossibile evidenziare la vena giugulare. Si ha sempre meteorismo ruminale, per la stasi e per il decubito laterale. Gli animali a questo stadio, in assenza di un intervento terapeutico rapido ed efficace, giungono a morte nel giro di poche ore in stato comatoso [1, 2, 4].

Il calcio ionizzato è il parametro migliore per stabilire se vi è ipocalcemia; il calcio totale infatti include anche il calcio legato alle proteine, ovvero il calcio che non ha nessun effetto sulla funzione neuro-muscolare (finestra 4).

In caso di *milk fever*, la concentrazione ematica di fosforo è bassa, anche inferiore a 1 mmoli/l ovvero 3 mg/dl. Questo parzialmente è il risultato del drenaggio di fosforo con il latte e l'urina, attraverso la mediazione del PTH.

Durante la *milk fever* il livello di magnesio normalmente è incrementato, per effetto del PTH a livello renale che induce un riassorbimento di magnesio a livello tubulare. Una concentrazione di magnesio inferiore a 0.7 mmoli/L ovvero 1.8 mg/dL, può contribuire a sviluppare ipocalcemia.

In animali con *milk fever*, il livello ematico di cortisolo è spesso drammaticamente alto: il cortisolo induce immunodepressione nel *peripartum*: questo spiega come animali ipocalcemicici sono soggetti ad elevato rischio di contrarre ogni sorta di patologia (metriti, mastiti). Si ha anche un'alterazione della formula leucocitaria, con neutrofilia e relativa linfopenia.

L'iperglicemia spesso associata a ipocalcemia è il risultato della inabilità delle cellule beta del pancreas a secernere insulina quando il livello extracellulare di calcio si abbassa. ■

- Dry Cow Nutrition 30th Annual Conference AABP. Seminar 16, Sep. 17, 1997. Montreal, Quebec.
- 4- Dirksen G., Gründer H. D., Stöber M. *Medicina Interna e Chirurgia del Bovino*. 1a ed. Italiana, Milano 2004: pp. 1245-1254.