



ORDINE DEI MEDICI  
VETERINARI  
DELLA PROVINCIA  
DI BENEVENTO



FNOVI  
ConServizi

# IL MEDICO VETERINARIO COME FIGURA CENTRALE PER LA BUONA GESTIONE DEGLI ALLEVAMENTI DA LATTE

PATROCINIO:



Dipartimento Medicina Veterinaria  
Università "Federico II" di Napoli



Ordini dei Medici Veterinari di:  
AVELLINO - CAMPOBASSO - CASERTA  
ISERNIA - NAPOLI - SALERNO

COLLABORAZIONE:



Comune di  
Solopaca



## Solopaca, Sabato 3 Ottobre 2015

Sala Convegni del Museo Enogastronomico di Solopaca

# Le principali patologie ovariche e uterine nella vacca da latte: nuovi approcci terapeutici

## Prof. Raffaele Luigi Sciorsci

Ordinario di Clinica Ostetrica e Ginecologia Veterinaria  
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

# CISTI OVARICHE

## 1. CISTI FOLLICOLARI



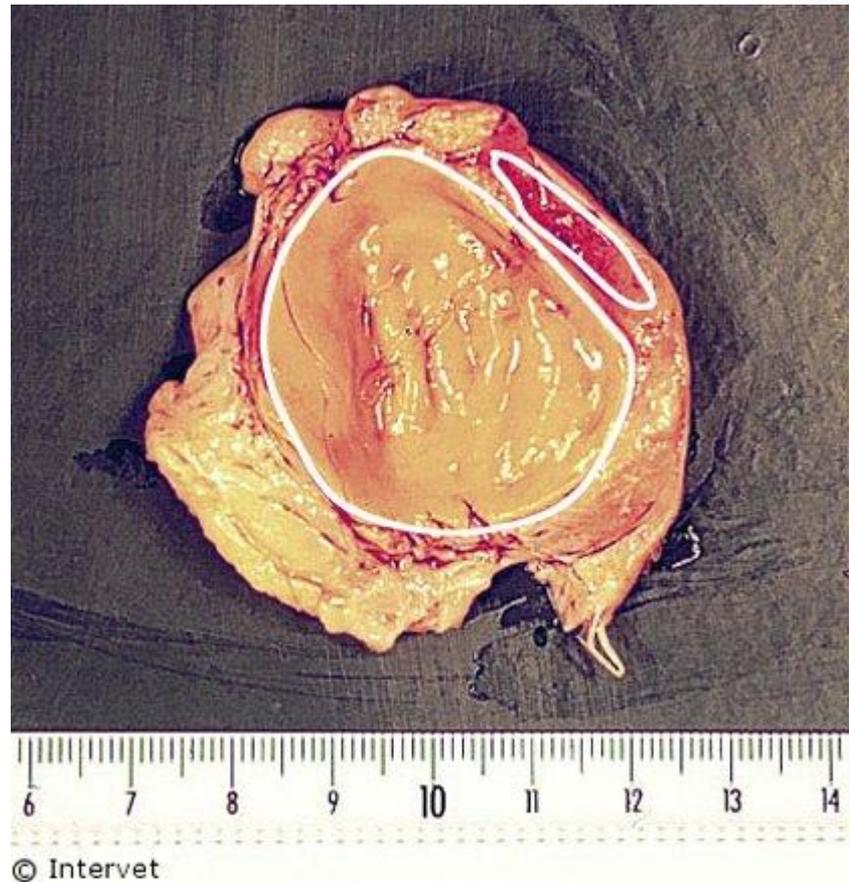
© Intervet



© Intervet

# CISTI OVARICHE

## 2. CISTI LUTEINICHE



# 1. CISTI FOLLICOLARI

Sono **FOLLICOLI PREOVULATORI** che **NON OVULANO**,

- presentano un diametro di almeno 1,7 cm;
- permangono per più di 6 giorni;
- Sono strutture **DINAMICHE** tipiche del *post-partum*.

---

(Silvia et al., 2002)



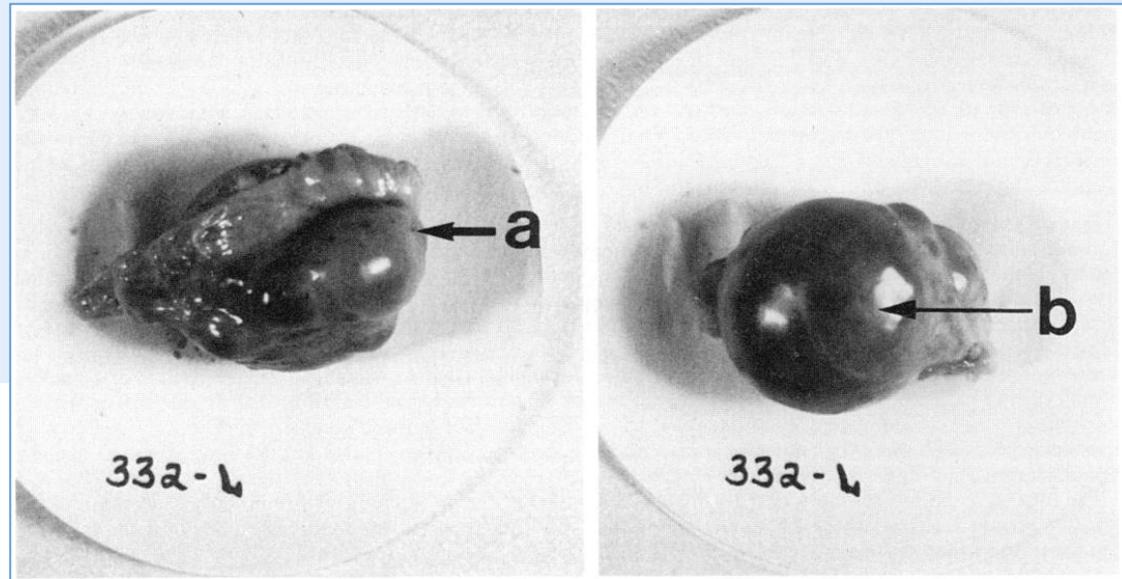
## Strutture **DINAMICHE** poiché:

- possono subire regressione spontanea e ripristino della normale attività ovarica (entro i 50 gg *post-partum*);
- o **recidivare** sullo stesso ovaio o sul controlaterale (oltre i 50 gg *post-partum*).



- Il fenomeno delle “**recidive**” è definito “**turnover**” delle cisti e si manifesta con una frequenza del 57%.

- Alcuni autori hanno osservato che i follicoli con diametro di 10 mm ed oltre, presenti su di un ovaio con cisti follicolari, si trasformeranno in altrettante cisti.



- Pertanto, la presenza di una cisti predispone nuovi follicoli a diventare essi stessi cistici.

Rappresentano un importante disordine riproduttivo:

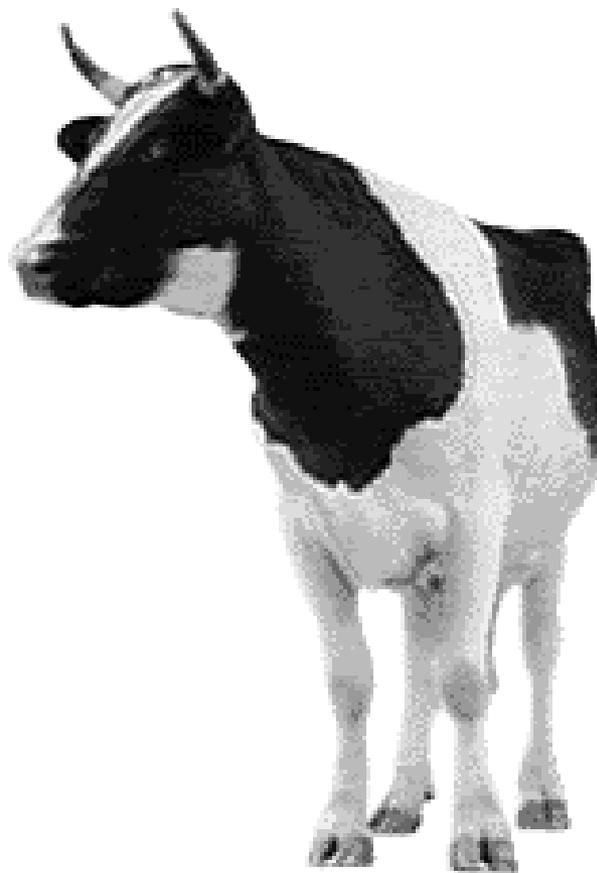
- > intervallo parto-concepimento
- > interparto



**DANNO ECONOMICO**

# Fattori predisponenti

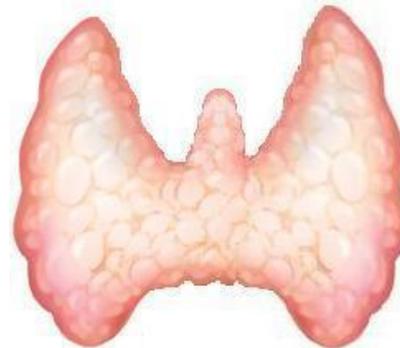
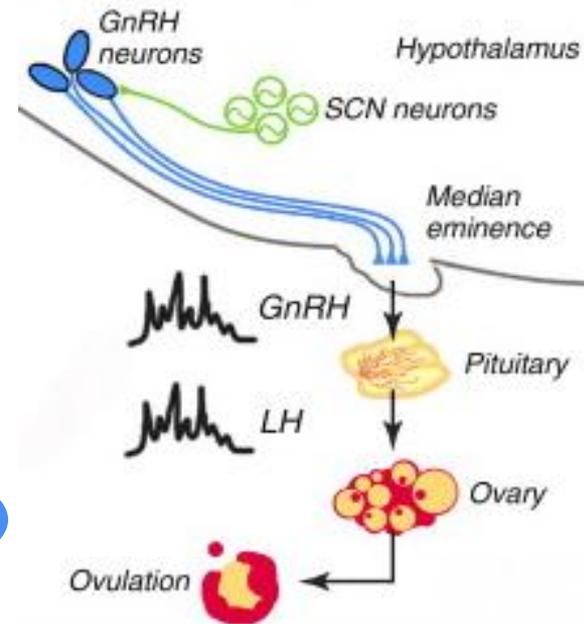
- Fattori genetici (5-43%)
- Razza
- Produzione lattea
- Età
- Stagione
- Stato nutrizionale
- Disendocrinie



# EZIOPATOGENESI MULTIFATTORIALE

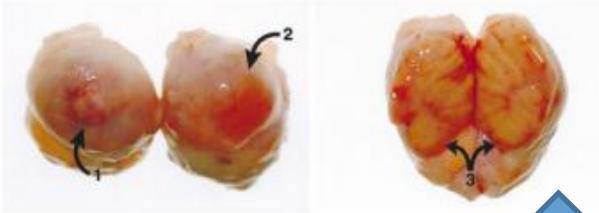
## 1) Aspetti endocrini:

- carenza di GnRH
- carenza di LH preovulatorio
- alterazioni dello stato recettoriale
- asincronia nell'induzione dei recettori
- disfunzioni tiroidee
- interferenti ormonali



# Carenza di LH preovulatorio

Incompleta luteolisi



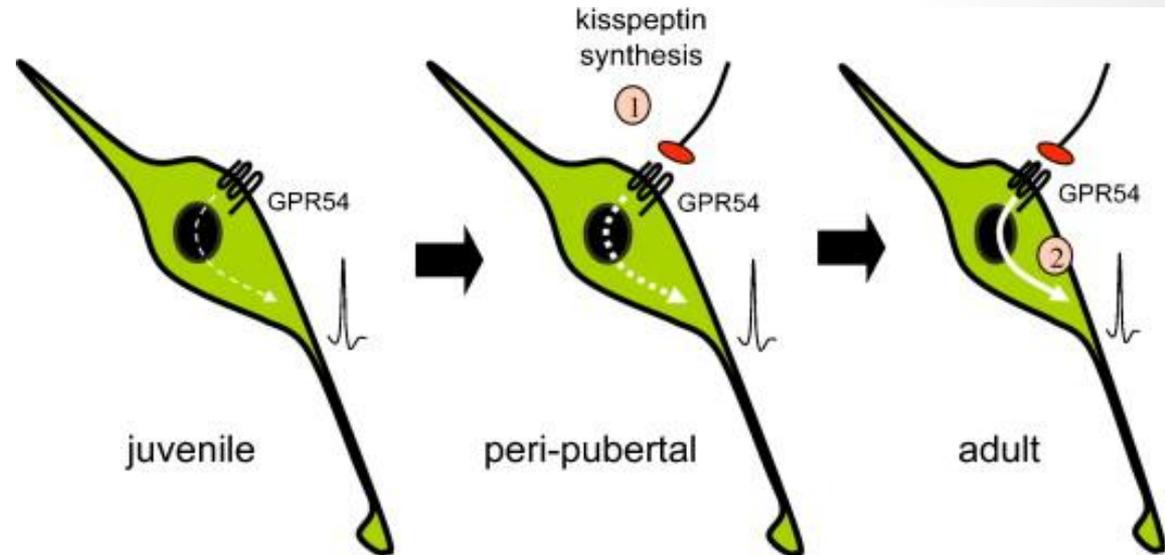
Stress



[P4]

frequenza o assenza picco di LH

# Kisspeptine



conoscenza sui meccanismi **responsabili del rilascio di GnRH** rivoluzionata dalla scoperta delle kisspeptine, prodotti del gene KiSS-1, e del loro **recettore, il GPR54**

Dati di ordine genetico, fisiologico, farmacologico e clinico indicano che questi peptidi hanno un ruolo fondamentale per la funzionalità dei neuroni secernenti GnRH, e sono, pertanto, importantissimi per il controllo della riproduzione

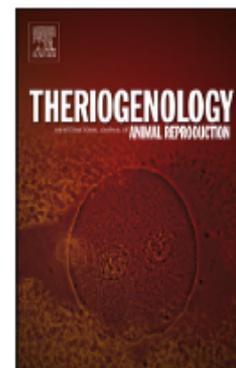


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

# Theriogenology

journal homepage: [www.theriojournal.com](http://www.theriojournal.com)



Effects of kisspeptin-10 on *in vitro* proliferation and kisspeptin receptor expression in primary epithelial cell cultures isolated from bovine placental cotyledons of fetuses at the first trimester of pregnancy



N.A. Martino<sup>a,\*</sup>, A. Rizzo<sup>b</sup>, F. Pizzi<sup>c</sup>, M.E. Dell'Aquila<sup>d</sup>, R.L. Sciorsci<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Istituto Zooprofilattico Sperimentale per la Puglia e la Basilicata, Foggia, Italy

<sup>b</sup> Veterinary Clinics and Animal Production Unit, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti D'Organo (DETO), Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italy

<sup>c</sup> Istituto di Biologia e Biotechnologia Agraria (IBBA), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Milan, Italy

<sup>d</sup> Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica (DBBB), Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italy

# Elevate concentrazioni di Kisspeptin

**KISSPEPTIN AND BOVINE FOLLICULAR CYSTS** (submitted to **Research in Veterinary Science**)

RIZZO A., PICCINNO M., PANTALEO M., MUTINATI M., RONCETTI M., SCIORSCI R.L.

Department of Emergency and Organ Transplantation (D.E.T.O.), University of Bari “Aldo Moro”  
s.p. per Casamassima, km 3 70010 Valenzano (Bari) Italy

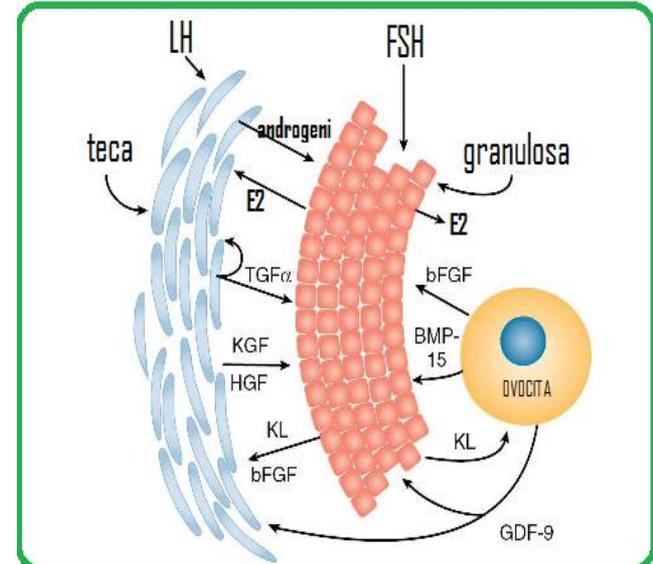


- Le concentrazioni di Kisspeptina, estrogeni e progesterone sono estremamente elevate.
- L'aumento della Kisspeptina è probabilmente dovuto alle elevate concentrazioni di ormoni steroidei.
- Tale incremento può influenzare direttamente o indirettamente le concentrazioni pre-ovulatorie di LH, in altri termini verrebbe meno il picco preovulatorio di LH..

# Disendocrinie tiroidee

Gli ormoni tiroidei agiscono in sinergia con le gonadotropine, a livello ovarico, inducendo:

- differenziazione delle cellule del follicolo;
- espressione dei recettori per LH;
- attività di alcuni enzimi importanti per la formazione degli ormoni steroidei

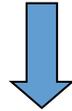


# IPOTIROIDISMO

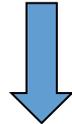
Aumento TSH



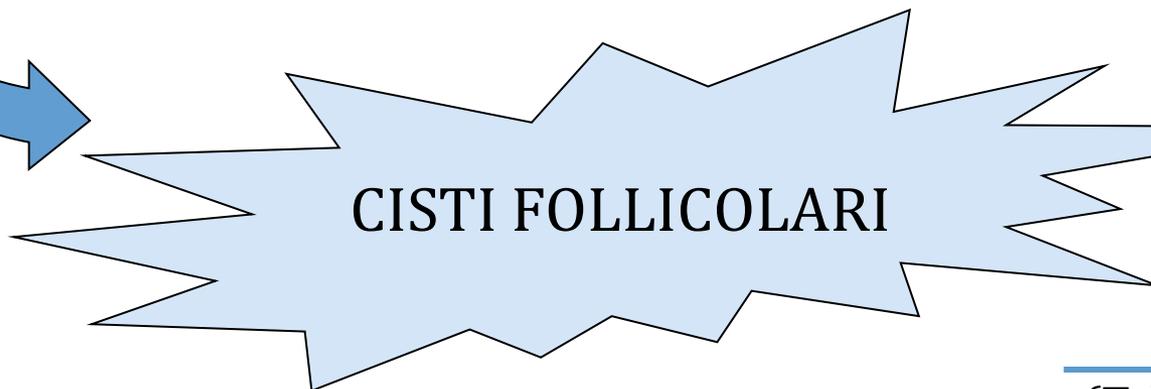
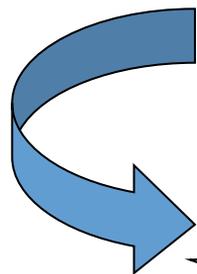
**Calo ormoni tiroidei**



**Calo Estrogeni e Progesterone**



ridotto feedback positivo su centro fasico con **assenza picco preovulatorio LH**



# IPERTIROIDISMO

Basso TSH, T4 normale e T3 elevato

Presenza di anticorpi contro il recettore del TSH



**CISTI FOLLICOLARI**  
(Malattia di Basedow-Graves)



Animal Reproduction Science 138 (2013) 150–154



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Animal Reproduction Science**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/anireprosci](http://www.elsevier.com/locate/anireprosci)



## Cystic ovarian follicles and thyroid activity in the dairy cow

M. Mutinati, A. Rizzo, R.L. Sciorsci\*

Department of Emergencies and Organ Transplantation (D.E.T.O.), Faculty of Veterinary Medicine, University of Bari "Aldo Moro", s.p. per Casamassima, km 3, 70010 Valenzano (Bari), Italy

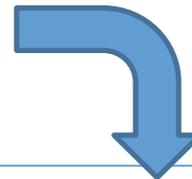


# INTERFERENTI ORMONALI

Sostanze esogene in grado di alterare la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione.

Comprendono:

- ❑ contaminanti ambientali persistenti (es. diossine)
- ❑ composti utilizzati come fitosanitari od antiparassitari
- ❑ composti utilizzati nei processi industriali
- ❑ composti naturali come i fitoestrogeni

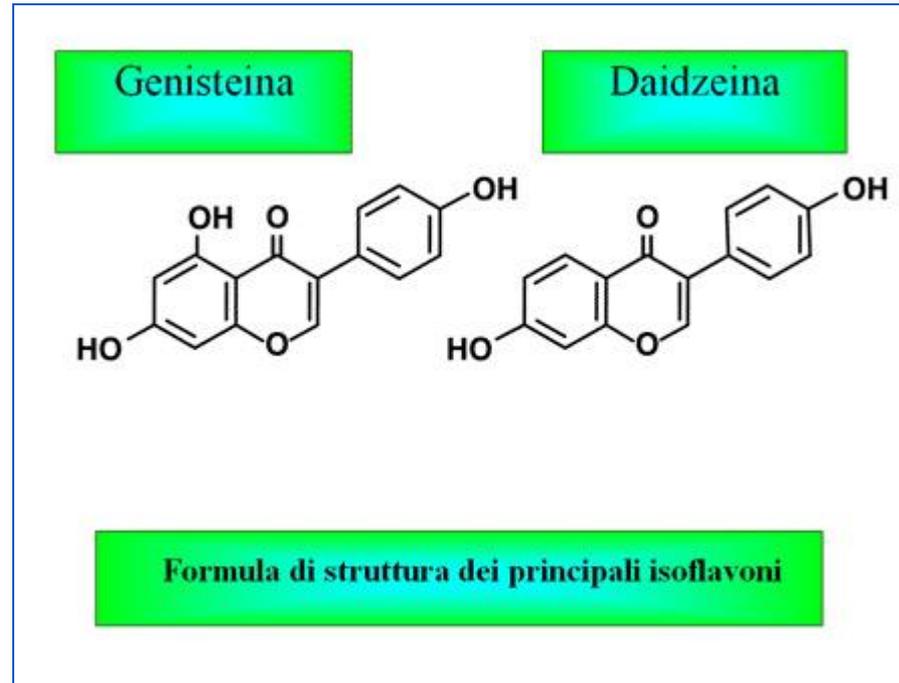


Isoflavonoidi e Lignani (Genisteina, Daidzeina, ecc) contenuti in soia, aglio, riso, frumento, patate, carote, prezzemolo, pomodori, vino, tè verde, caffè

Queste sostanze possono interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, il legame, l'azione biologica o l'eliminazione degli ormoni naturali.

Principali azioni:

- Estrogenica
- Androgenica
- Antiestrogenica
- Antiandrogenica
- Tireostatica



La somministrazione di sostanze con attività **estrogeno-simile** possono indurre profonde modificazioni riproduttive, che si manifestano con **irregolarità del ciclo, infertilità** e con lo **sviluppo di cisti follicolari**.

## 2) Disturbi metabolici

L'obesità e gli squilibri alimentari possono sopprimere la secrezione di LH.

Il **neuropeptide Y (NPY)** controlla il centro della fame e gioca un ruolo primario sul rilascio dell'LH e della leptina, proteina che regola l'omeostasi del peso corporeo (Stock et al., 1999).



Vi è una correlazione tra leptina e LH nella bovina: una **riduzione della concentrazione plasmatica di leptina** (bovine sottoposte a digiuno) si accompagna a **diminuzione della concentrazione plasmatica e della frequenza dei pulses di LH** (Amstalden e coll., 2000).

# LEPTINA IN BOVINE CON CISTI OVARICHE FOLLICOLARI

DOCUMENTI

ANIMALI  
DA REDDITO

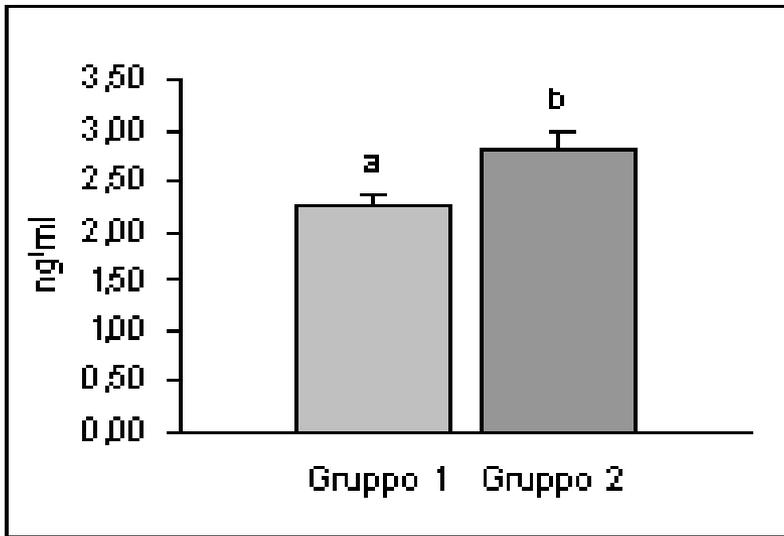
ODV 5  
ANNO 2000

ANGELO QUARANTA - GIOVANNI MICHELE LACALANDRA - ALESSANDRO FRATE - ANTONIA ZARRELLI - ANNALISA RIZZO - RAFFAELE LUIGI SCORSI

DIPARTIMENTO DI PRODUZIONE ANIMALE - FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA - UNIVERSITÀ DI BARI

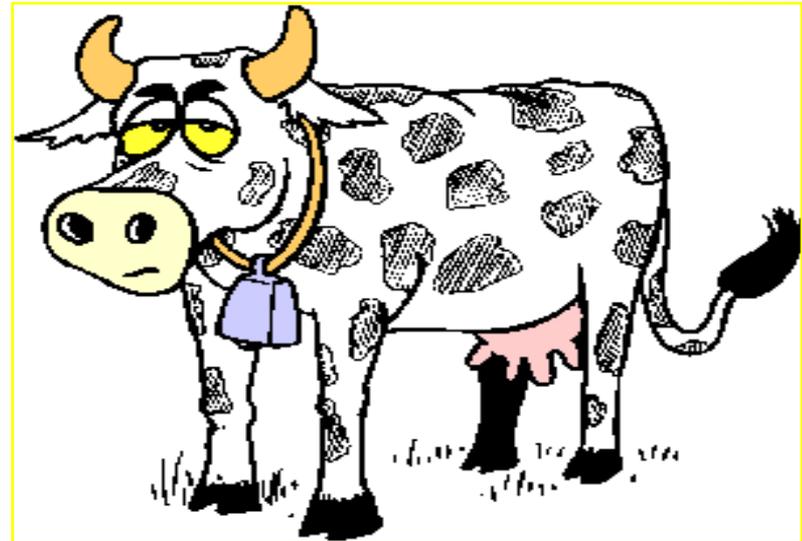


- I livelli medi di leptina del gruppo con cisti follicolari ( $2,26 \pm 0,12$  ng/ml) sono risultati significativamente più bassi rispetto al gruppo di bovine di controllo con normali ovulazioni ( $2,80 \pm 0,18$  ng/ml).



Gruppo 1: bovine con cisti

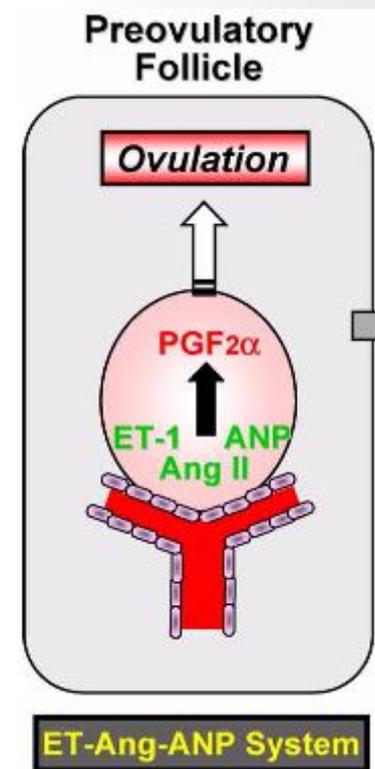
Gruppo 2: bovine controllo



I livelli di leptina più elevati riscontrati nelle bovine con normali ovulazioni confermerebbero l'importanza di adeguate concentrazioni di ormone per assicurare una sufficiente liberazione preovulatoria di LH.

### 3) Sistema renina-angiotensina (RAS)

- Alcuni studi indicano che il RAS a livello ovarico gioca un ruolo significativo anche nel processo di ovulazione, come dimostrato dalla presenza di recettori per l'**Ang II** a livello di cellule del follicolo preovulatorio (Yoshimura et al., 1996).



- Questi risultati suggeriscono che la produzione locale di Ang II può far parte di un meccanismo di controllo intraovarico paracrino e/o autocrino del processo di ovulazione.

(Yoshimura et al., 1996; Schauser et al., 2001)

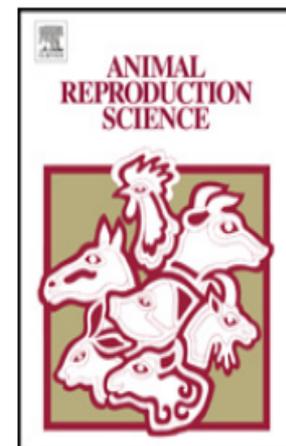


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

# Animal Reproduction Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/anireprosci](http://www.elsevier.com/locate/anireprosci)



## Renin and ovarian vascularization in cows with follicular cysts after epidural administration of a GnRH analogue

A. Rizzo, G. Minoia, C. Trisolini, M. Mutinati, M. Spedicato,  
R. Manca, R.L. Sciorsci\*

*Department of Animal Production, Faculty of Veterinary Medicine, University of Bari, Strada Provinciale per Casamassima Km 3, 70010 Valenzano (Bari), Italy*

## 4) Metalloproteinasi

Le metalloproteinasi sono enzimi della ECM (matrice extra-cellulare) che giocano un ruolo importante nei processi di rimodellamento durante lo sviluppo follicolare, l'ovulazione e l'atresia.

---

(Ny et al., 2002; Imai et al., 2003).

Nei follicoli cistici è stata osservata un'elevata espressione genica per alcune di queste metalloproteinasi (MMP-9, **gelatinasi**), suggerendone un ruolo nella formazione delle cisti, in rapporto con un'elevata produzione dell'enzima o con basse concentrazioni degli enzimi inibitori.

---

(Imai et al., 2003).

## 5) Sistema adrenergico

Le cellule muscolari lisce della teca esterna sono innervate da fibre adrenergiche, che si intensificano ulteriormente nel corso dello sviluppo follicolare, in coincidenza con una maggiore contrattilità della parete, al momento dell'ovulazione.



---

(Morimoto et al., 1981)

# Stimolazione

NE

E ++  
NE

*Recettori  $\alpha_1$ -adrenergici*

*Recettori  $\beta_2$ -adrenergici*

PLC

Adenilato ciclasi

DAG IP3

cAMP

PKC

PKA

Contrattilità parete follicolare

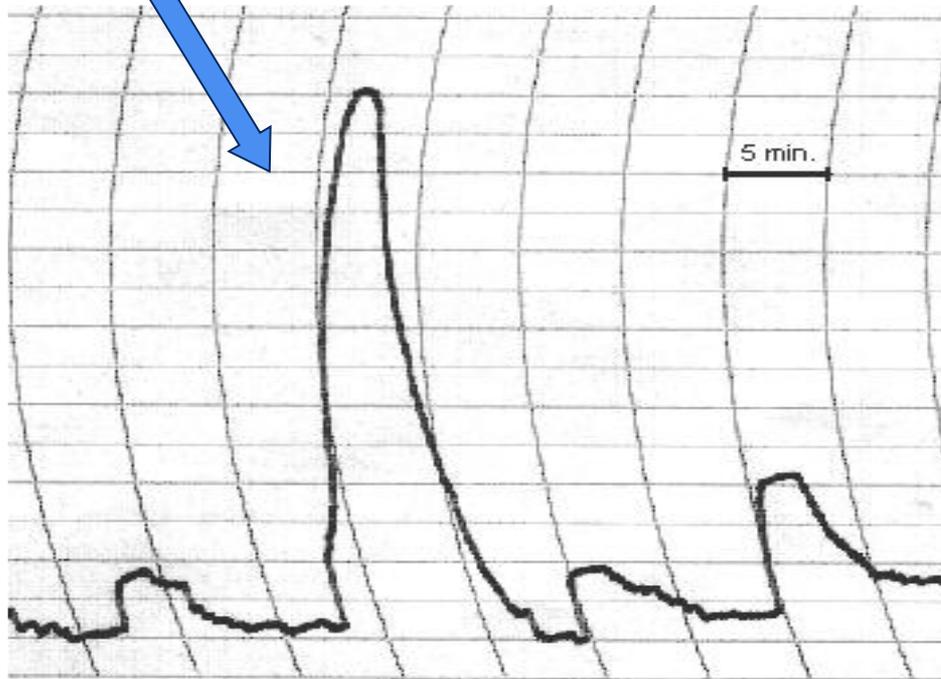
Rilassamento muscolatura liscia del follicolo

---

(Wallis et al., 1982; Di Giovanni et al., 1992).

Un'alterata funzione del sistema simpatico a livello ovarico può costituire un importante elemento eziopatogenetico in corso di cisti follicolari.

Il **carazololo** ( **$\beta$ -bloccante**) ( $1 \times 10^{-6}$  M) ha determinato un aumento dell'ampiezza delle onde di contrazione spontanea in strips di cisti follicolari.



**Fig.3** - Tracciato meccanografico: è visibile l'effetto del carazololo ( $1 \times 10^{-6}$  M) su tono spontaneo in strips di parete di cisti follicolari persistenti (30 mm. di diametro, P4 <1 ng./ml).

(Cosola et al., 2005).



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**SciVerse ScienceDirect**

---

---

**Theriogenology**

Theriogenology 76 (2011) 1526–1531

---

---

[www.theriojournal.com](http://www.theriojournal.com)

*In vivo* and *in vitro* studies of the role of the adrenergic system  
and follicular wall contractility in the pathogenesis and resolution  
of bovine follicular cysts

A. Rizzo, M. Spedicato, M. Mutinati, G. Minoia, M. Pantaleo, R.L. Sciorsci\*

*Department of Animal Production, University of Bari Aldo Moro*

Received 9 March 2011; received in revised form 15 June 2011; accepted 16 June 2011

## 6) Stress

Lo stress acuto stimola il rilascio di:

- CRF e vasopressina dall'ipotalamo
- proopiomelanocortina (POMC), ACTH e  $\beta$ -endorfine dall'ipofisi anteriore

---

(Kjaer, 1996).

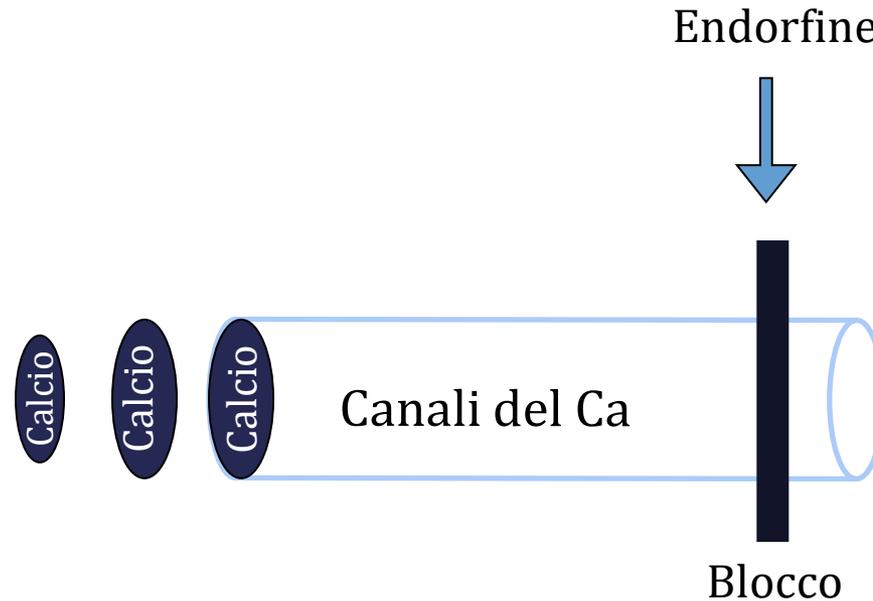
- E' stato osservato che la somministrazione di ACTH esogeno, durante la fase follicolare, risulta in una **riduzione della frequenza di rilascio dell'LH** e nella formazione di cisti follicolari.
- Nelle cellule ipofisarie di bovine affette da cisti follicolari, si riscontra una notevole ipertrofia ed immunoreattività per le cellule secernenti ACTH.

- Le  **$\beta$ -endorfine** si legano ai recettori  **$\mu$** :



- a livello ipotalamico bloccano il rilascio di GnRH
- a livello di ipofisi inibiscono il rilascio delle gonadotropine
- a livello di ovaio inibiscono l'attività delle gonadotropine per inattivazione funzionale della proteina G specifica

Alcune ricerche hanno dimostrato una stretta correlazione tra calcio ed endorfine, mediante blocco dei canali del calcio da parte di queste ultime.



Tale situazione è in grado di modificare la funzionalità endocrina, specifica di ghiandole con elevata presenza di strutture nervose, poiché una carenza di calcio intracellulare sopprime il meccanismo di esocitosi cellulare.

# LE CISTI FOLLICOLARI NELLA BOVINA

Sciorsci R.L., Rizzo A., ° Robbe D., Minoia P.

*(Dipartimento di Produzione Animale – Università di Bari; ° Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie – Università di Teramo)*

**Parole chiave:** cisti follicolari, bovina, apoptosi, metalloproteinasi, stress, GnRH.

**Key words:** follicular cysts, cow, apoptosis, metalloproteinasis, stress, GnRH.

# TERAPIA DELLE CISTI FOLLICOLARI DELLA BOVINA

IMPIEGO DI GnRH PER VIA EPIDURALE

DOMENICO ROBBE <sup>(1)</sup> - MARA D'OTTAVIO <sup>(1)</sup> - RAFFAELE LUIGI SCIORSCI <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> DIPARTIMENTO DI SCIENZE VETERINARIE ED AGROALIMENTARI, UNIVERSITÀ DI TERAMO.

<sup>(2)</sup> DIPARTIMENTO DI PRODUZIONE ANIMALE, UNIVERSITÀ DI BARI

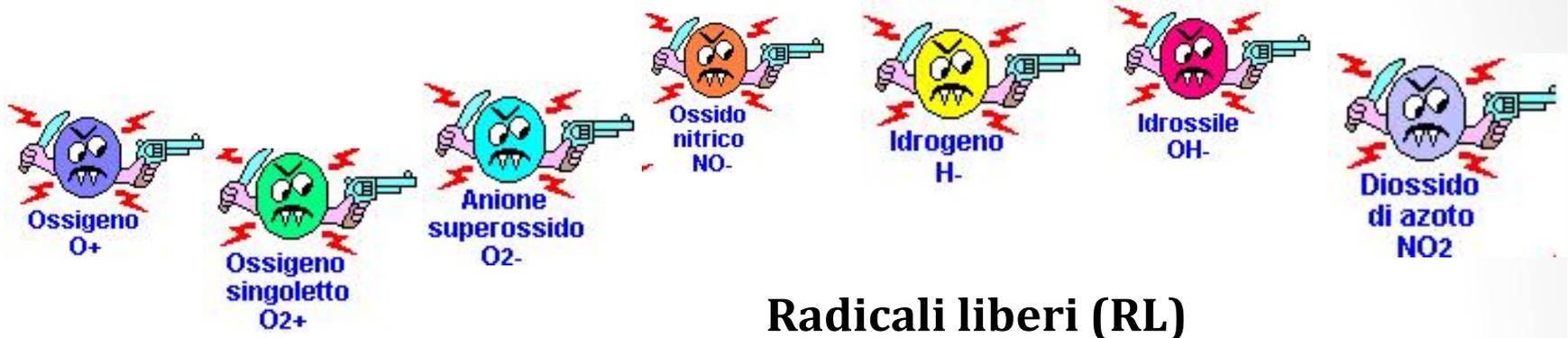
DOCUMENTI

ANIMALI  
DA REDDITO

CDV 19

CDV 19 DOCUMENTI VETERINARI 7/8

## 7) Stress ossidativo



Sono definiti come molecole o atomi che contengono uno o più elettroni spaiati, con conseguente alta reattività, che li porta a ricercare un equilibrio, appropriandosi di altre molecole con le quali vengono a contatto.

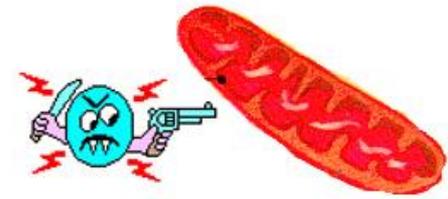
---

(Bergendi et al., 1999; Cuzzocrea et al., 2001).

La produzione di radicali libero può essere innescata da:

- Assorbimento di energia radiante (luce ultravioletta, raggi X).
- Metabolismo enzimatico di sostanze chimiche esogene o farmaci.
- Le reazioni di ossido-riduzione che si verificano durante i normali processi metabolici (es: durante i processi infiammatori).
- Metalli di transizione, come il ferro ed il rame, donano o accettano elettroni liberi durante le reazioni intracellulari e catalizzano la formazione di RL.

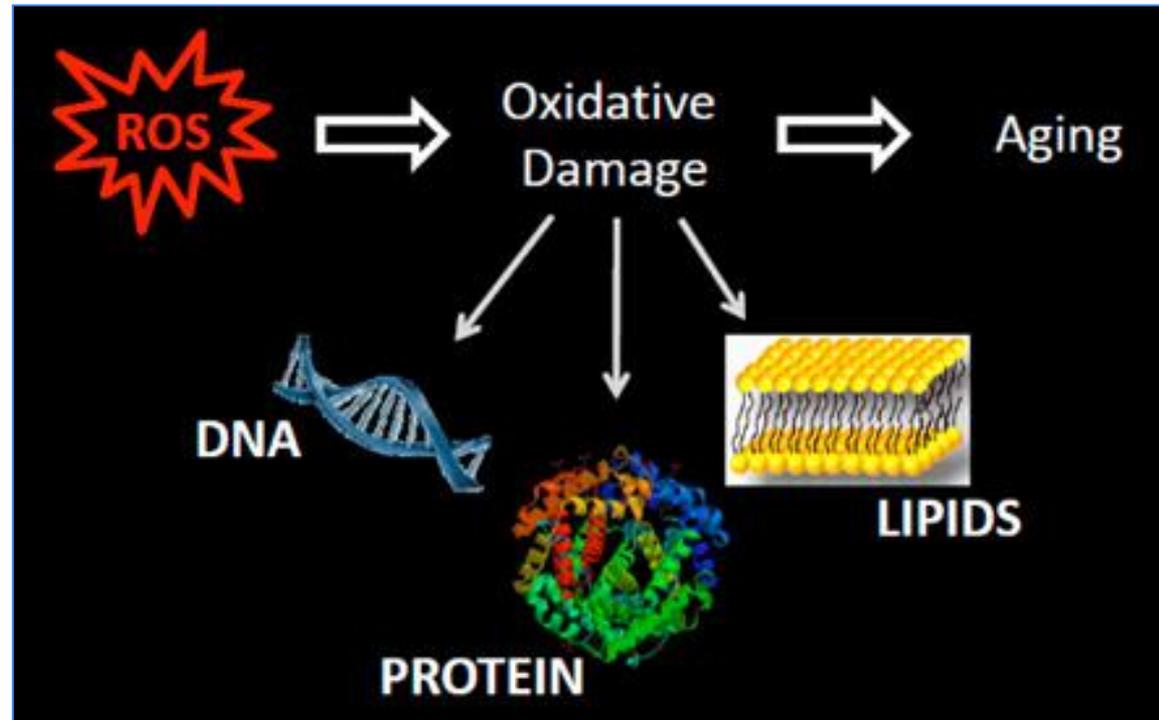
# Ruolo fisiologico dei ROS



- partecipano come **mediatori dei segnali di trasduzione**, attivatori di **proteine** come la tirosin-kinasi;
- sono dei **secondi messaggeri per vari processi fisiologici** (nei processi di crescita o di trasformazione);
- nei meccanismi di **difesa contro i batteri** (radicale superossido prodotto dai neutrofil);
- **inducono l'apoptosi** alterando la permeabilità mitocondriale, formando pori nella membrana interna, con ingresso di acqua e rigonfiamento, rilasciando un fattore di innesco dell'apoptosi (il citocromo C) che è responsabile dell'attivazione della caspasi 9.

# Ruolo patologico dei ROS

- perossidazione dei lipidi di membrana;
- modificazioni ossidative delle proteine;
- lesioni del DNA.



# ROS e ovulazione

A livello dell'epitelio della superficie ovarica nel sito di rottura (stigma) c'è un progressivo aumento delle cellule in apoptosi poco prima dell'ovulazione.

A questo livello si evidenziano cellule con DNA danneggiato dall'attacco dei radicali liberi.

*Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2009, 1-5, iFirst

**informa**  
healthcare

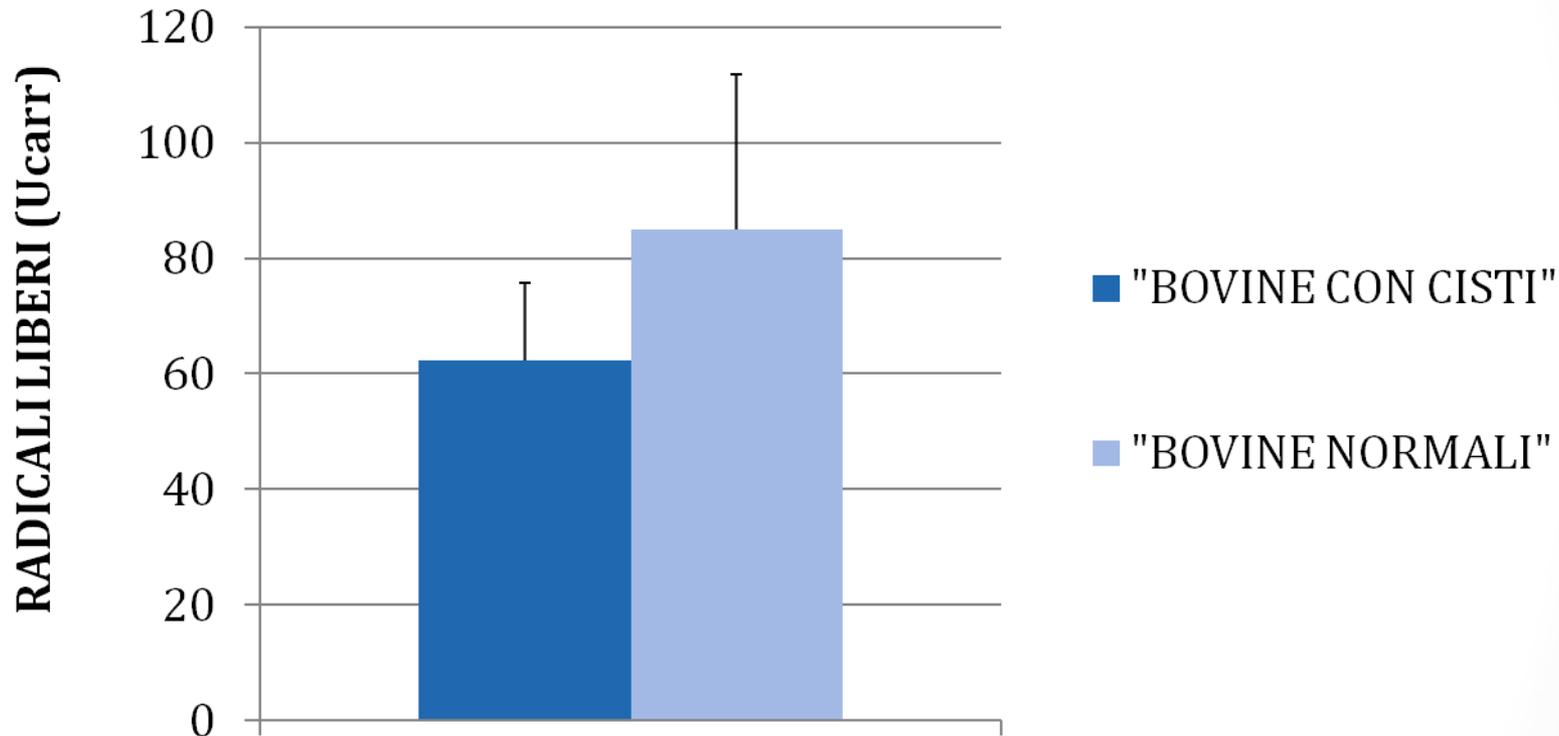
## RESEARCH ARTICLE

# Reactive Oxygen Species (ROS): involvement in bovine follicular cysts etiopathogenesis

Annalisa Rizzo, Giuseppe Minoia, Carmelinda Trisolini, Maddalena Mutinati, Massimo Spedicato, Felicita Jirillo, and Raffaele Luigi Sciorsci

*Department of Animal Production, University of Bari Bari, Italy*

**Bassi livelli di RL** determinano un'assenza o un ridotto stimolo all'apoptosi con conseguente trasformazione del follicolo ovulatorio in follicolo cistico.



**Grafico 1:** rappresentazione grafica delle concentrazioni medie sieriche dei radicali liberi (Ucarr) in bovine con cisti e bovine normali.

# SINTOMATOLOGIA

- Un anormale comportamento estrale è spesso indicatore di patologia cistica follicolare.
- Una bovina con cisti ovariche manifesta un estro costante (ninfomania), anestro o una combinazione erratica di estro e anestro.
- Virilismo.



- accorciamento del ciclo estrale;
- atteggiamenti frequenti di monta;
- diminuzione della produzione latte;
- scadimento delle condizioni generali.

## **Altri sintomi** della patologia ovarica cistica includono:

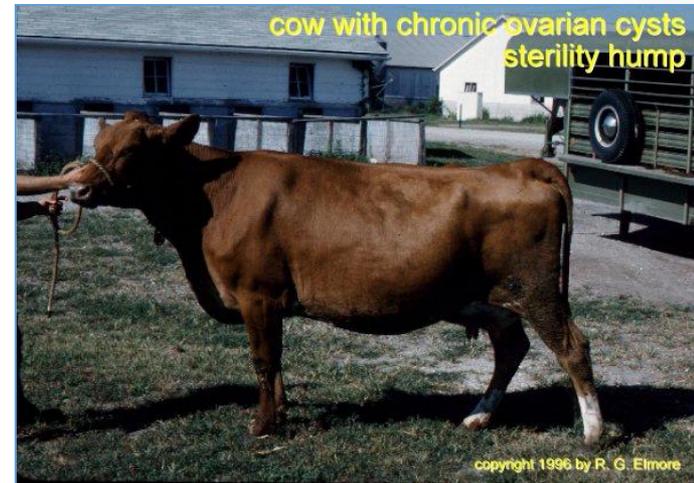
- perdita del tono muscolare a livello di vulva, vagina, cervice ed utero;
- rilasciamento dei legamenti sacroischiatici e sacroiliaci con dislocazione verso l'alto del coccige;
- la regione vulvo-perineale tende ad infossarsi ed in qualche caso vi è la tendenza al prollasso vaginale;
- produzione eccessiva di muco;
- esoftalmo e ipertiroidismo;
- disturbi dell'appetito con dimagrimento, pelo opaco, cute anelastica e disturbi della ruminazione.



E' ovvio che il corredo sintomatologico può palesarsi con diversi gradi a seconda della progressione e/o della persistenza della patologia.

# DIAGNOSI

- Dati anamnestici
- Esame clinico
- Esame ecografico
- Dosaggio progesterone



# Esame clinico

## Esplorazione rettale

Presenza di struttura  
fluttuante a livello ovarico

SOSPETTO DI  
CISTI FOLLICOLARE

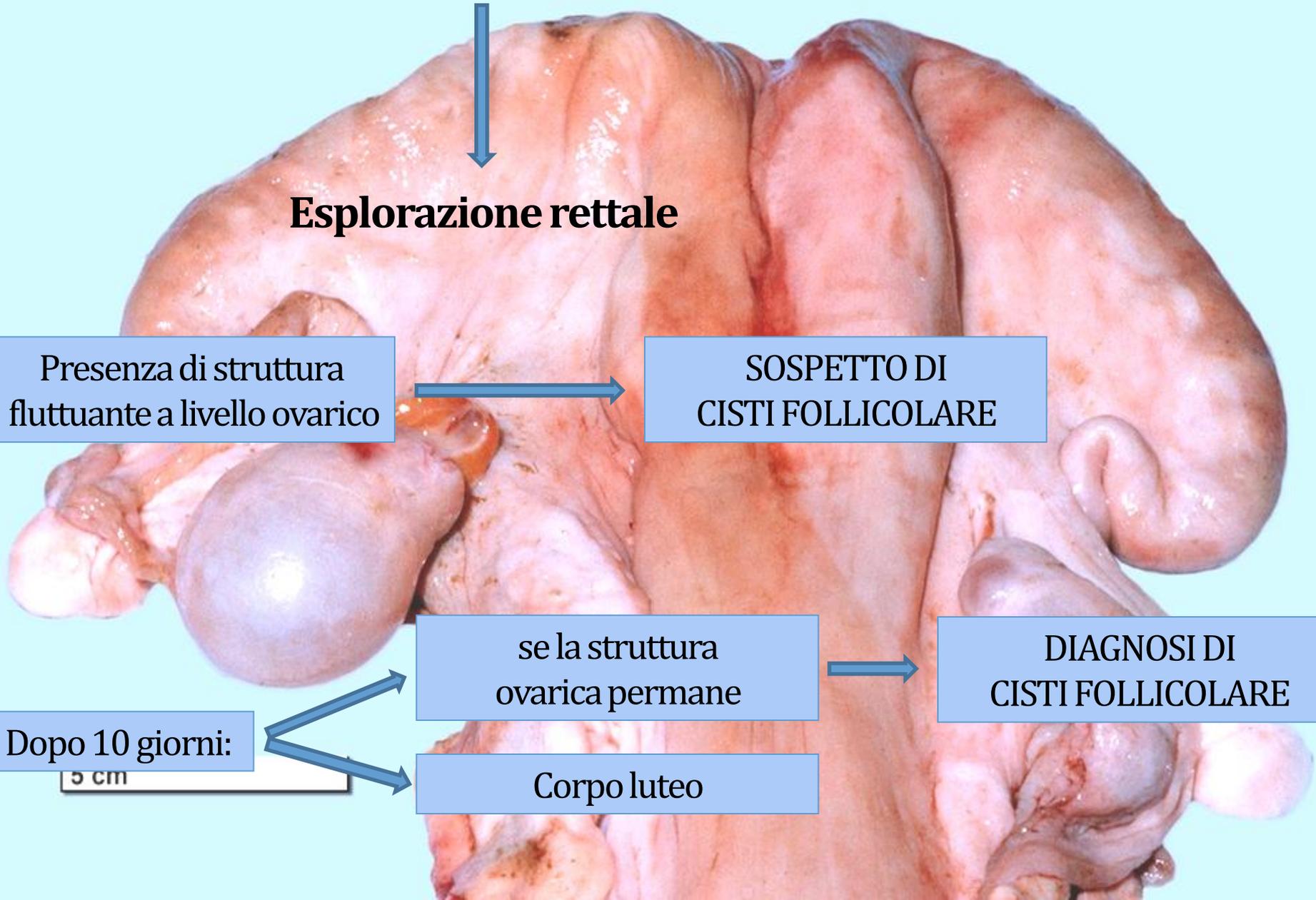
Dopo 10 giorni:

5 cm

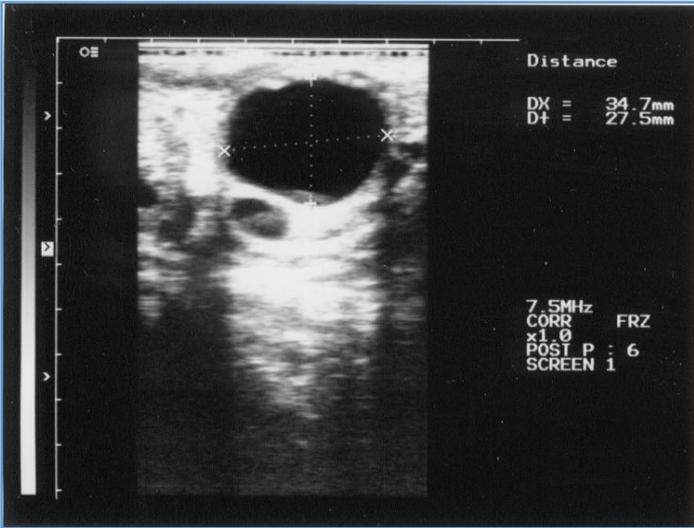
se la struttura  
ovarica permane

DIAGNOSI DI  
CISTI FOLLICOLARE

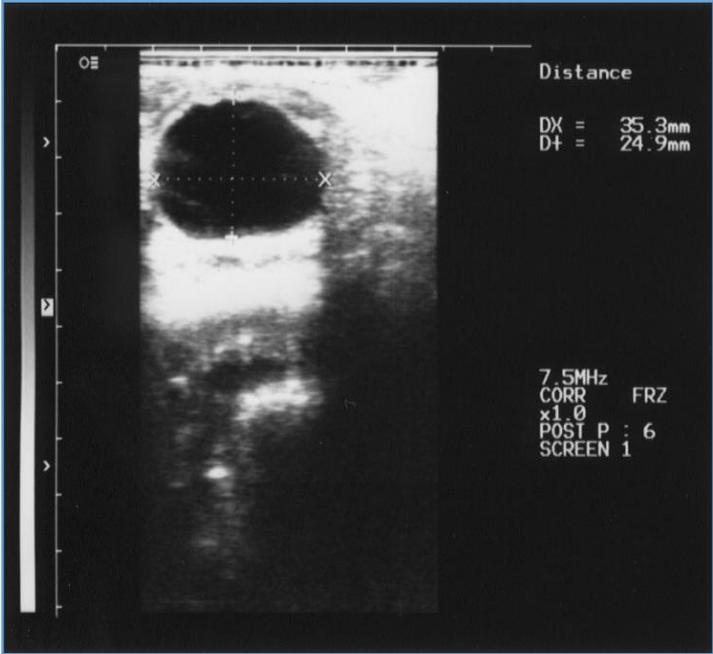
Corpo luteo



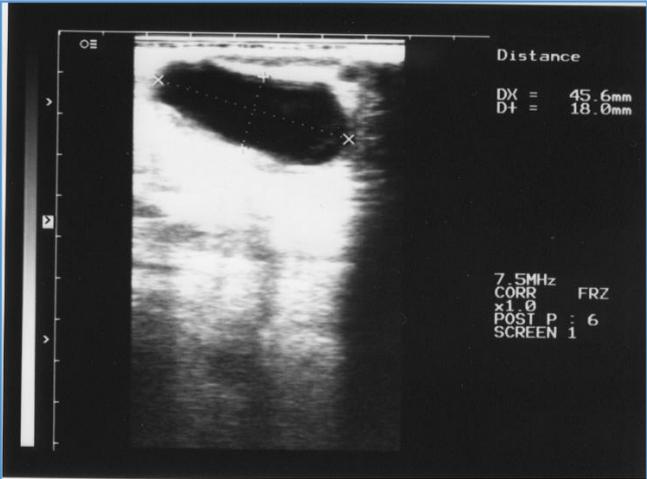
Rilievi ecografici di  
cisti follicolari



# Esame ecografico



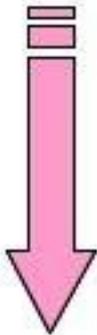
Struttura anecogena  
con liquido



# DIFFERENZA

## CISTI FOLLICOLARI – CISTI LUTEINICHE

follicolare  
24-70%



singola o multipla  
parete sottile ( $\leq 3$  mm)  
bordo regolare  
forma sferica, ovale  
omogeneam. anecogena  
 $P4 < 1$  ng/mL

luteinica

generalmente singola 30-76%  
parete ispessita ( $> 3$  mm)  
bordo irregolare  
anecogenicità non omogenea  
 $P4 > 1$  ng/mL

# TERAPIA

- **rottura manuale delle cisti** (Youngquist, 1986):  
da evitare perché crea microtraumi, emorragie e recidive
- **aspirazione del liquido cistico** (Bo et al., 1995; Parmigiani et al., 1996):  
vengono meno le sostanze che creano un feedback negativo a livello centrale
- **trattamento con Porcine Luteinizing Hormone (pLH)**  
(D'Ottavio et al., 2002).
- **trattamento con Gonadotropina Corionica umana (hCG)**  
(D'Ottavio et al., 2002): può essere utilizzata una sola volta in quanto stimola la produzione di AC.
- **impianti di progestinici** per 14 giorni (Calder et al., 1999; Todoroki et al., 2001)

- **trattamento con GnRH** (Garverick, 1997; Sciorsci et al., 2000; Robbe et al., 2002):
  - rilascio di FSH e LH;
  - regola l'attività riproduttiva su siti extraipofisari (R su cellule della granulosa e teca).

In caso di carenza di energia o problemi recettoriali:

- **fruttosio 1-6-difosfato**

- **trattamento con GnRH + Carazololo** (Rizzo et al., 2011)

- **trattamento con Calcio/Naloxone + GnRH per via epidurale**

Il GnRH da noi utilizzato, la Lecirelina, è in grado, grazie alla sua struttura (sostituzione della glicina in posizione 10 con un gruppo etilamide altamente lipofilo), di attraversare più velocemente le membrane.

L'associazione del GnRH col Ca/Nx induce l'unione del calcio, metallo «hard», con il radicale carbossilico del GnRH, costituendo un calcio carbossilato privo di carica elettrica e quindi in grado di attraversare le membrane cellulari.

# Via epidurale

- attiva in modo più diretto il plesso ipogastrico e i recettori per il GnRH, identificati recentemente a livello spinale;
- induce un afflusso neuronale di calcio che porta alla liberazione di noradrenalina dal terminale simpatico dei nervi che innervano le ovaie;
- aumenta la contrattilità della parete follicolare;
- consente alla lecirelina di raggiungere, veicolata dal liquido cerebrospinale, il sistema nervoso centrale (ipotalamo e ipofisi).



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Theriogenology 74 (2010) 1559–1569

Theriogenology

[www.theriojournal.com](http://www.theriojournal.com)

## Bovine ovarian follicular cysts: *in vitro* effects of lecirelin, a GnRH analogue

Annalisa Rizzo, Claudia Cosola, Maddalena Mutinati, Massimo Spedicato, Giuseppe Minoia, Raffaele Luigi Sciorsci\*

Department of Animal Production-Faculty of Veterinary Medicine, University of Bari (Italy), Strada prov.le per Casamassima, km3, 70010, Valenzano (BARI), Italy

Received 12 April 2010; received in revised form 26 May 2010; accepted 19 June 2010

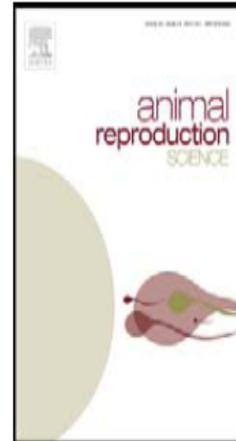
(Sciorsci et al., 2003; Rizzo et al., 2011)



Contents lists available at ScienceDirect

# Animal Reproduction Science

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/anireprosci](http://www.elsevier.com/locate/anireprosci)



## Epidural vs intramuscular administration of lecirelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows

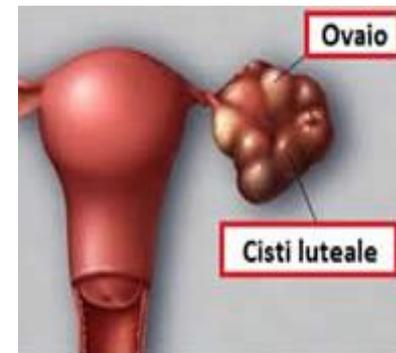
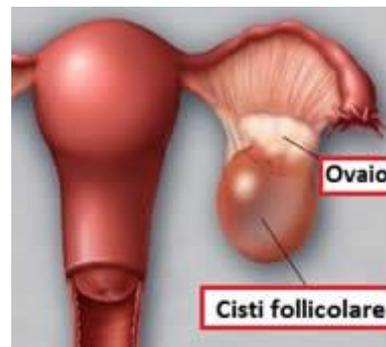
Rizzo Annalisa, Campanile Debora, Mutinati Maddalena, Minoia Giuseppe, Spedicato Massimo, Sciorsci Raffaele Luigi\*

*Department of Animal Production, Faculty of Veterinary Medicine, University of Bari Aldo Moro, Strada Prov. le per Casamassima, Km 3, 70010 – Valenzano (Bari), Italy*

## 2. CISTI LUTEINICHE

Possono derivare da:

- follicolo di Graff che non ovula (per carenza dell'enzima collagenasi o per ostacoli fisici);
- cisti follicolari che luteinizzano;
- corpo luteo.



La cavità del follicolo si riempie di sangue proveniente dall'emorragia per diapedesi dei capillari della teca interna.

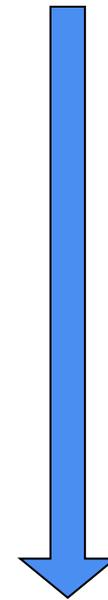
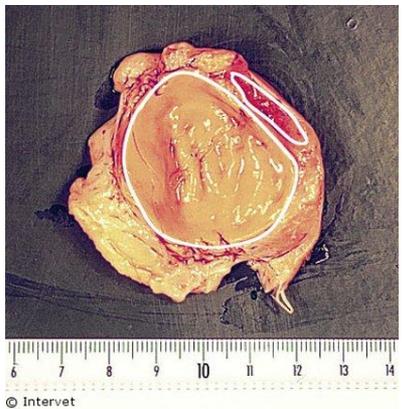
Il sangue insieme al liquido forma un coagulo che in 1-2 settimane si organizza all'interno della cavità della cisti.

---

(Bottarelli, 1989).

**Eziogenesi:** sono dovute principalmente a una carenza di LH.

# SINTOMATOLOGIA

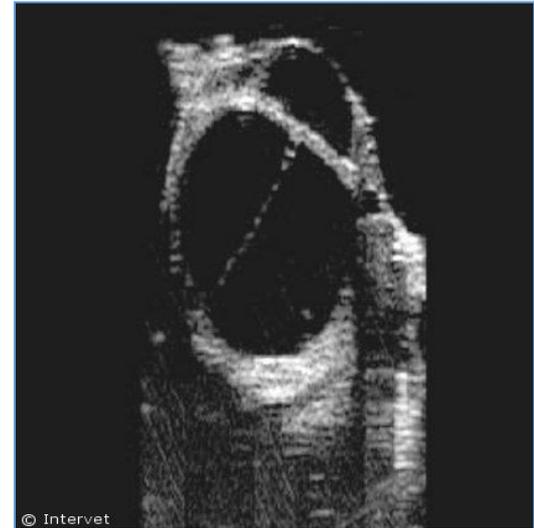


ANESTRIA

[P4]



# DIAGNOSI



➤ Dati anamnestici

➤ Esame clinico

Esplorazione rettale:

- dimensione di una noce;
- no colletto e ombelicatura;
- sporge a cupola sull'ovaio.

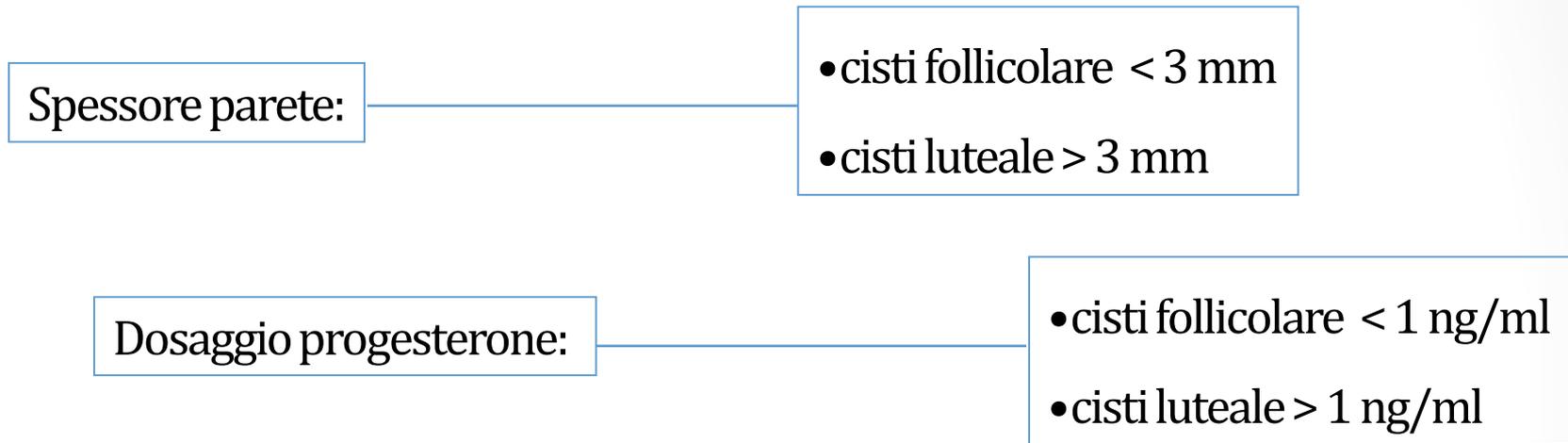
➤ Esame ecografico

➤ Dosaggio progesterone

Diagnosi differenziale.

# DIFFERENZA

## CISTI FOLLICOLARI – CISTI LUTEINICHE



## DIAGNOSI DIFFERENZIALE anche con:

- **corpo luteo cistico o cavitario:** si forma dopo la rottura del follicolo maturo nel corso della crescita del corpo luteo; non altera il ciclo estrale e si rileva solo in fase di macellazione;
- **corpo luteo persistente** (metriti croniche).

# TERAPIA

## 1) PGF2 $\alpha$ :

se dopo 24-48 h la bovina non va in calore ci può essere un problema recettoriale

## 2) PGF2 $\alpha$ :

$\frac{1}{3}$  della dose per 3 gg consecutivi oppure  $\frac{1}{2}$  della dose a giorni alterni per 3 somministrazioni  $\longrightarrow$  indurre un'*up-regulation* e sensibilizzazione dei recettori

## 3) PROGESTINICI

*Up-regulation* e maturazione recettori per le PGF2 $\alpha$



dopo 48 h calore:

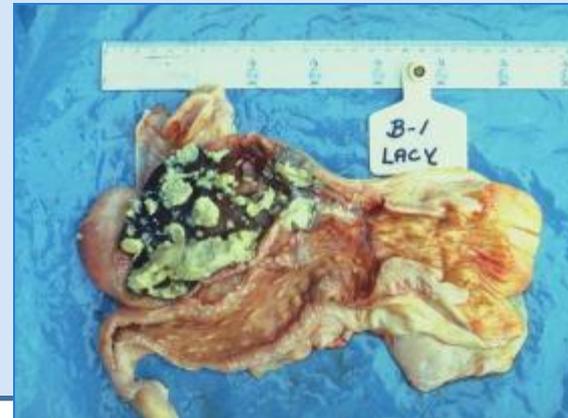
**PGF2 $\alpha$**

# METRITE

## processo infiammatorio a carico dell'utero

Le metriti possono essere classificate considerando quattro criteri principali:

- struttura interessata;
- tempo di insorgenza rispetto al parto;
- decorso clinico;
- sintomatologia.



In base alla **struttura interessata** si distinguono in:

**ENDOMETRITI:** infiammazione dell'endometrio;

**MIOMETRITI:** infiammazione del miometrio,

**PERIMETRITI:** infiammazione delle sierose,

**PARAMETRITI:** infiammazione delle strutture legamentose dell'utero.



In base **al tempo di insorgenza** e all'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie le metriti possono classificarsi in:

**Infezioni del puerperio:** si sviluppano nei primi 14 giorni dal parto, quando l'asse è quiescente.

**Infezioni intermedie:** insorgono tra il 14° e 40°gg dal parto, quando l'attività ovarica non è ancora completamente restaurata.

**Infezioni post-ovulatorie:** si verificano tra il 40°e il 60°giorno dal parto, dopo il primo calore manifesto.

## HOW DO INFECTIONS OCCUR?



La metrite può originarsi per **via ascendente**, attraverso il canale cervicale, per **via discendente**, attraverso una via endogena, trasmettersi con il coito o per **via iatrogena** (fecondazione artificiale, manualità ostetriche etc).

# FATTORI DI DIFESA:

- @ **Fattori meccanici** (epitelio uterino, ciglia vibratili, produzione di muco, caratteristiche della cervice).
- @ **Fattori chimici** (pH acido dell'utero).
- @ **Difese aspecifiche** (lisozima, lattoferrina, perossidasi).
- @ Presenza di una **flora microbica saprofito**.
- @ Difese immunitarie specifiche generali (**Immunità umorale e cellulo-mediata**).
- @ **Difese immunitarie specifiche locali** (produzione locale di IgA di tipo secretorio):  
prima barriera specifica contro le infezioni locali.
- @ **Antiossidanti**.

I meccanismi di difesa dell'utero sono largamente influenzati dall'assetto ormonale e, in particolare, dal **rapporto estrogeni/progesterone**.

## ESTROGENI >>> meccanismi di *self-cleaning*

@ Attività miometriale più intensa con impossibilità di attecchimento batterico.

@ Drenaggio più efficace dell'utero grazie al rilasciamento cervicale.

@ Variazioni di pH.

@ Aumento della permeabilità capillare.

@ Aumento dei polimorfonucleati nelle secrezioni uterine.

@ Produzione locale (IgA,) e generale (IgG) di immunoglobuline.

# FATTORI DI AGGRESSIONE:

- @ alimentazione (**sovralimentazione nel periodo del parto; carenza di calcio; selenio; vitamina A ed E**)
- @ **complicazioni durante il parto** (inerzia uterina, parti gemellari, distocie, etc...)
- @ **patologie del post-partum** (lesioni del canale del parto, ritenzione placentare, ritardata involuzione uterina, etc...)
- @ **malattie metaboliche** (ipocalcemia, chetosi)
- @ **fecondazione con seme inquinato in fase luteinica**
- @ **stress ossidativo**
- @ **batteri e virus**



# GERMI PIU' FREQUENTEMENTE ASSOCIATI ALLE METRITI:

## Aerobi

- Trueperella pyogenes
- E. coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Staphilococcus spp.
- Streptococcus spp
- Pasteurella multocida

## Anaerobi

- Clostridium spp
- Fusobacterium spp.
- Bacterioides spp
- Prevotella melaninogenicus

**NB:** T. pyogenes rappresenta l'agente maggiormente correlato all'infiammazione dell'endometrio.

# AGENTI VIRALI

**BHV-1:** herpesvirus responsabile IBR-IPV (aborti, vulvovaginiti, metriti)

**BHV4:** (herpesvirus causa di metriti nelle bovine in Italia meridionale)

**BVD-MD:** Virus della Diarrea Bovina

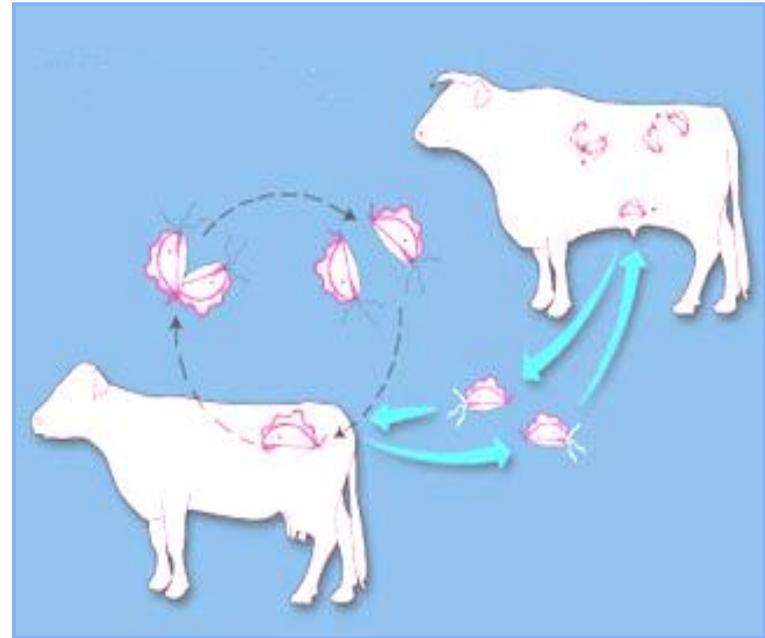
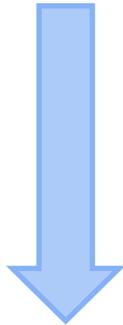
**IPV-3:** Virus della parainfluenza



# ALTRI AGENTI:

*Tricomonas foetus*

*Campylobacter foetus*



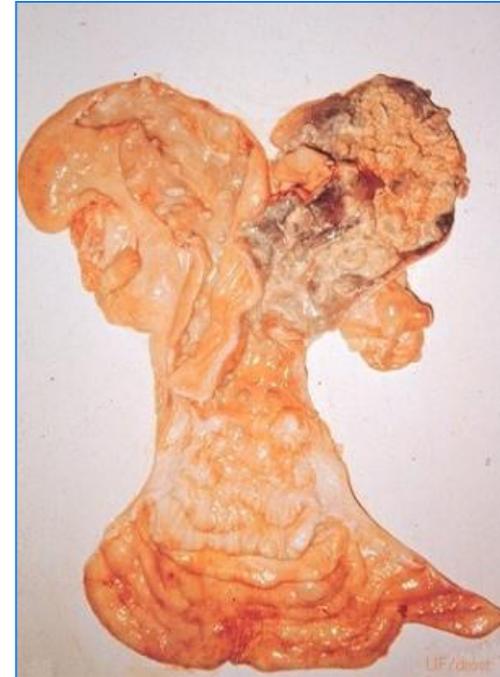
Si tratta di patogeni adattati all'apparato genitale della bovina che colonizzano l'utero al momento dell'estro (**trasmissione coitale**), ma **esplicano la loro azione patogena** (mortalità embrionale, aborto nel primo trimestre) **in un ambiente dominato dal progesterone.**

In funzione del **decorso clinico** le metriti  
possono differenziarsi in:

**ACUTA**



**SUBACUTA**



**CRONICA**



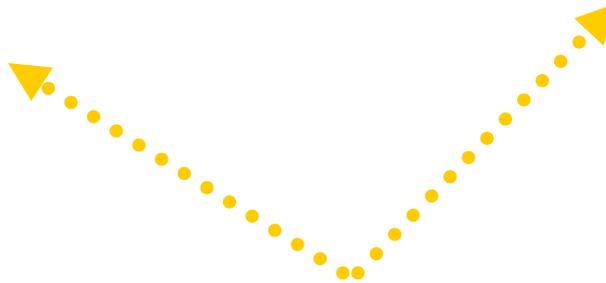
# METRITE ACUTA



PROLASSO UTERINO



RITENZIONE PLACENTARE



## FATTORI PREDISPONENTI



CONTAMINAZIONE MICROBICA AL MOMENTO DEL PARTO



DISTOCIE

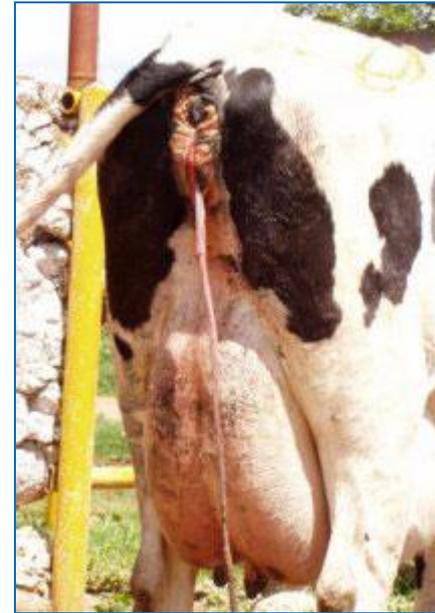


- Compare entro **14 giorni dopo il parto**
- Utero non ancora involuto, atonico per mancata attività dei recettori per le PGF2 $\alpha$ .
- Frequenti i segni di interessamento (**febbre**, depressione, inappetenza, alterazione delle principali funzioni organiche) dovuti al passaggio in circolo di batteri e tossine.
- L'endometrio può presentare lesioni necrotico-emorragiche, mentre il fluido che si accumula in utero è caratterizzato da **essudato acquoso**, rosso bruno, maleodorante e scarso essudato purulento.
- **Assenza di strutture funzionali a livello ovarico.**



# METRITE SUBACUTA

- Compare **14 – 40 giorni dopo il parto**
- Il processo infiammatorio può interessare endometrio e miometrio, oppure può limitarsi al solo endometrio.
- Metrite **senza risentimento generale.**
- Scolo vulvare di aspetto catarrale o muco purulento.**
- L'utero non è ancora involuto.
- Presenza a livello ovarico di strutture funzionali (**Follicoli o cisti follicolari**).
- Presenza di cicli silenti ed anovulatori per la mancanza di un'impregnazione progestinica adeguata.

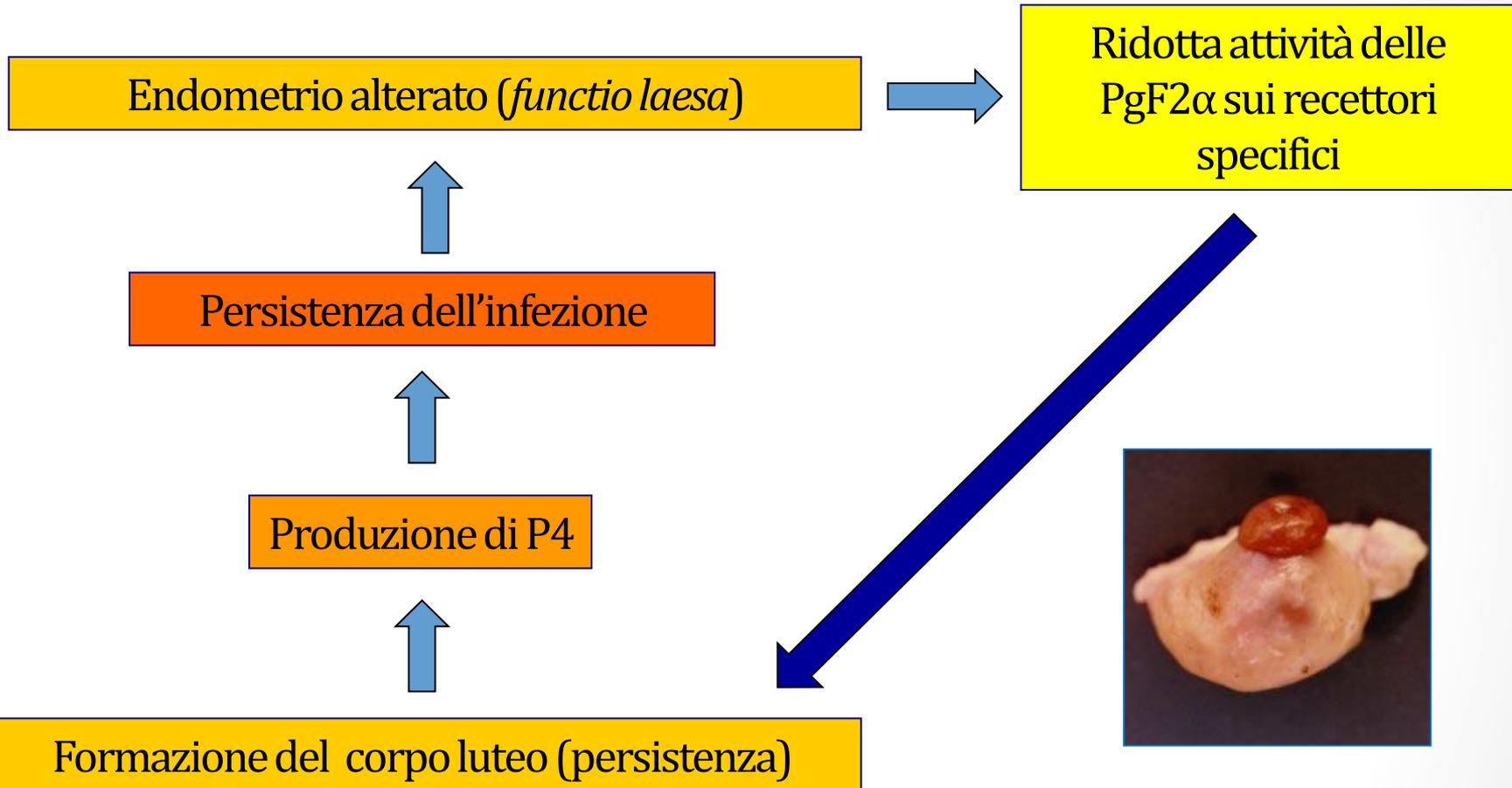


# METRITE CRONICA

- Compare **dopo 40 giorni dal parto**.
- Metrite **senza risentimento generale**.
- **Anestro**
- Utero non involuto con atrofia ghiandolare, fibrosi e focolai di metaplasia squamosa a livello endometriale.
- Presenza di quantità modeste di essudato di tipo sieroso, catarrale o purulento.
- Presenza a livello ovarico di un **corpo luteo con produzione di P4**.
- Può evolvere in **piometra** chiusa o aperta.



Alla base della cronicizzazione del processo infiammatorio uterino vi è un deficit nella comunicazione funzionale tra utero e ovaie.



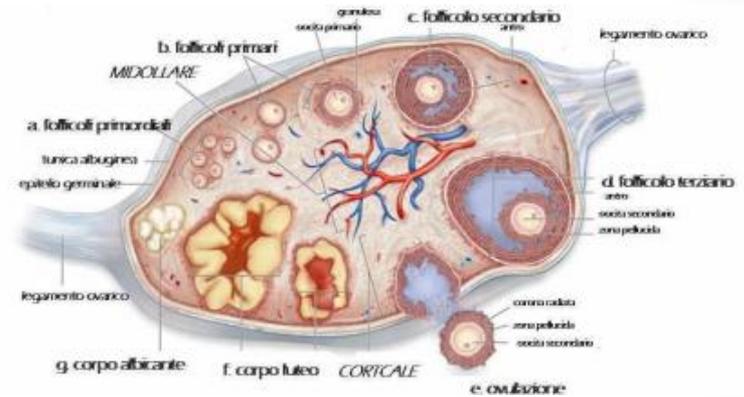
La persistenza del corpo luteo può essere sia la causa che l'effetto di un endometrio danneggiato o infiammato.

(Lewis et al 1997; Galvão et al., 2009a)

# Oltre alle forme clinicamente manifeste, le **endometriti croniche** possono avere un **decorso sub-clinico**

- Nelle endometriti sub-cliniche mancano i segni di interessamento sistemico e locale (**assenza di perdite vaginali**).

- La **ciclicità** è solitamente **rispettata**.



- Le lesioni istologiche comprendono **fibrosi e atrofia ghiandolare**, infiltrazione leucocitaria, scarso interessamento dell'endometrio.

- Tale forma di endometrite rappresenta un'importante causa di infertilità, rendendosi responsabile di mortalità embrionale precoce.

# Tutte le patologie uterine sono associate a:

## .....▶ **Minore produzione di latte**

## .....▶ **Sub-fertilità**

- Ridotta percentuale di gravidanza al primo intervento fecondativo (29,8% vs 37,9% in bovine sane).
- Allungamento dell'intervallo parto-concepimento (151gg vs 119gg in bovine sane).

## .....▶ **Infertilità**

- Anestro
- Mancato concepimento.



# CLASSIFICAZIONE DELLE METRITI SULLA BASE DEI REPERTI CLINICI

**Endometrite di 1° grado**

**Endometrite di 2° grado**

**Endometrite di 3° grado**

**Endometrite di 4° grado**

# ENDOMETRITE DI 1°GRADO



- Spesso inapparente.
- Rappresenta la causa più frequente di mortalità embrionale precoce e ripetuti ritorni in calore.
- Esame vaginale: presenza di **muco torbido o biancastro** per la **presenza di fiocchi di catarro**, cervice parzialmente iperemica, sotto forma di arrossamento circolare.
- Esplorazione rettale: non si hanno reperti caratteristici a livello di utero e ovaie.

# ENDOMETRITE DI 2°GRADO O E. MUCOPURULENTA:

- Conseguenze generalmente a metrite puerperale o ritenzione di placenta
- Esame vaginale: **essudato mucopurulento**, marcata iperemia a livello cervicale e vaginale.
- Esplorazione rettale: le **corna uterine sono asimmetriche, ispessite, fibrose e poco contrattili.**



# ENDOMETRITE DI 3° GRADO

- Esame vaginale: iperemia diffusa e tumefazione della mucosa vaginale e cervicale. **Fuoriuscita dalla cervice beante di essudato purulento, liquido e inodore che si raccoglie a livello di fornice vaginale.**
- Esplorazione rettale: **corna uterine notevolmente ispessite, asimmetriche, flaccide.**



# ENDOMETRITE DI 4°GRADO O PIOMETRA

- Raccolta di materiale purulento in utero
- E' sempre accompagnata da anestia
- Può essere chiusa o aperta



# DIAGNOSI

- Anamnesi (traumi, distocie etc).
- Esame vaginale (speculum)
- Esplorazione rettale
- Esame ecografico
- Esame virologico / batteriologico
- Prelievi bioptici

Permette di osservare i caratteri delle **secrezioni mucose uterine** che spesso si **accumulano nella vagina anteriore** senza fuoriuscire dalla vulva.



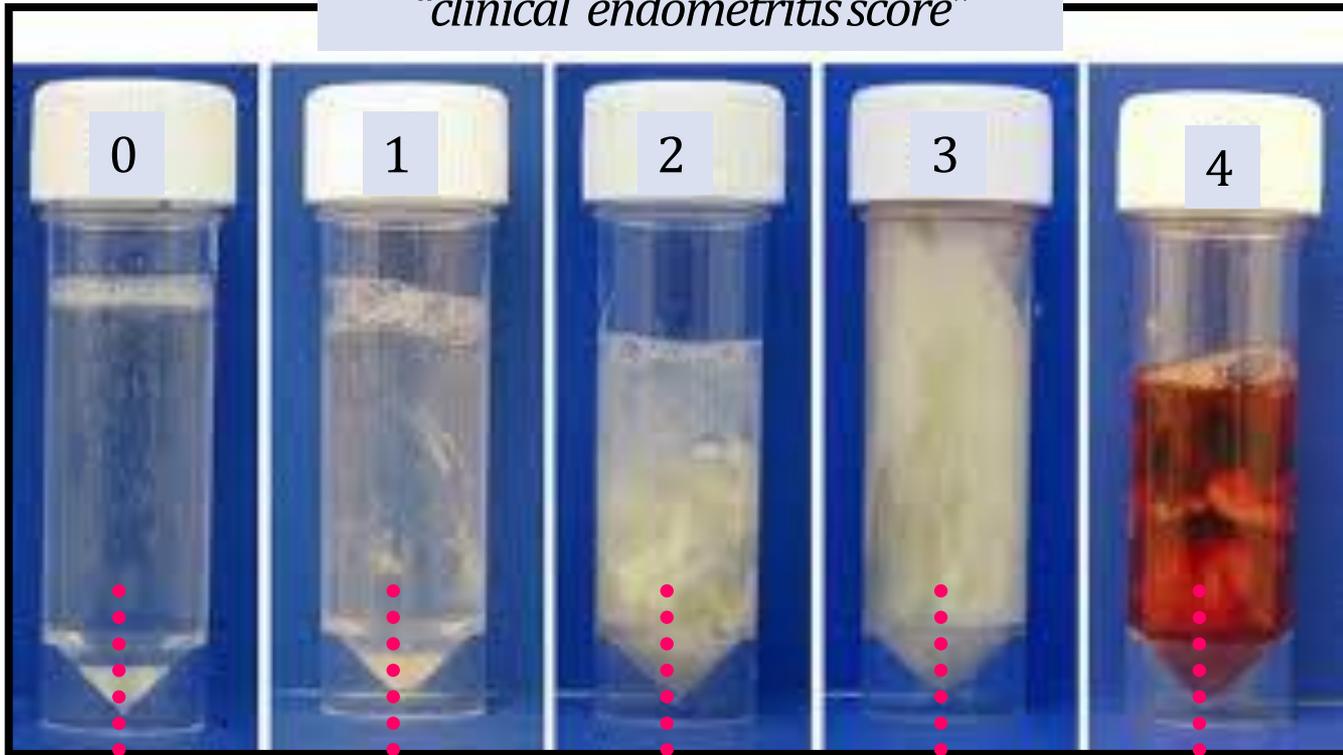
- Nei casi di endometrite sub-clinica o di piometra chiusa il reperto colposcopico è negativo.
- Sulla base dei caratteri delle perdite uterine possiamo realizzare una scala di valori, compresi da 0 a 4, chiamata “*clinical endometritis score*”.

Il clinical endometritis score permette di valutare:

- la **gravità del processo flogistico**;
- semi-quantitativamente i **patogeni coinvolti**;
- la **prognosi** del successo terapeutico.



*"clinical endometritis score"*



Muco chiaro

Muco con  
fiocchi di  
catarro e pus

Perdite muco-purulente

Perdite purulente

Perdite rosso-  
brune, fetide,  
acquose

# ESPLORAZIONE RETTALE

- dimensioni, consistenza, localizzazione di utero e cervice;

- presenza di essudati;



- valutazione dello stato funzionale dell'ovaio.

## ESAME ECOGRAFICO



Con l'esame ecografico si visualizza:

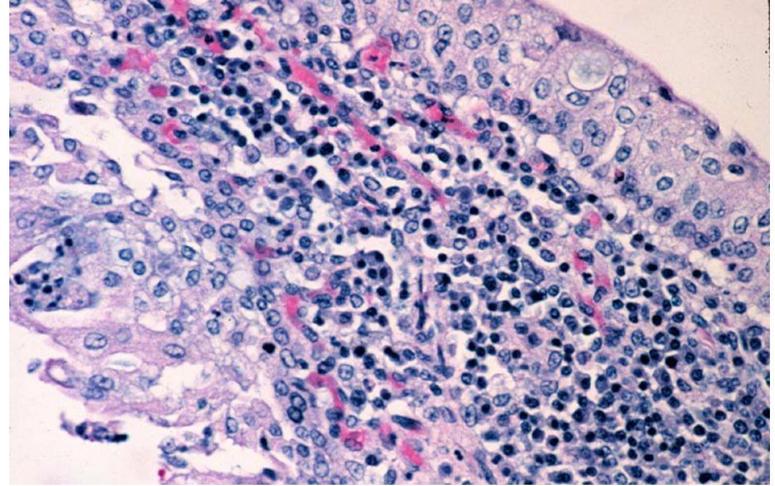
- spessore delle pareti uterine;
- FIU (*fluid in uterus*);
- caratteri del FIU;
- strutture ovariche.

L'esame ecografico permette di individuare quelle **bovine oligosintomatiche**, in cui a 6 settimane dal parto, malgrado il volume uterino tornava a valori pre-gravidici, il fluido intrauterino restava alto indicando un processo infettivo intrauterino.

## ESAME CITOLOGICO su aspirato di liquido uterino

- **Aumento dei PMN** (polimorfonucleati), osservato in corso di endometriti cliniche e sub-cliniche;
- La presenza di PMN in utero, 40-60 giorni dopo il parto, è stata correlata positivamente ad **endometriti sub-cliniche.**

## ESAME BIOPTICO DELL'UTERO



Inflammatione cronica: linfociti e plasmacellule

- Condizioni dell'epitelio endometriale;
- Grado di infiltrazione cellulare (**la presenza di plasmacellule e mastzellen è un indice prognostico negativo**);
- Presenza e grado di fibrosi generalizzata e perighiandolare;
- Stato e numero delle ghiandole;
- Caratteristiche dei vasi.

La severità della metrite dipende dall'agente infettante, dal grado e dalla durata dell'infezione, dallo stato di nutrizione e salute dell'animale.

All'inizio può essere necessaria una prognosi riservata.

I risultati della coltura microbica e della biopsia uterina ci permetteranno di fare la prognosi finale

# TRATTAMENTO

Deve tener conto di tutta una serie di elementi e condizioni che partecipano, assieme agli agenti infettanti, al determinismo della patologia.

- Vanno verificate e corrette le turbe metaboliche (ipocalcemia, cheto-acidosi), che spesso coesistono con le metriti.
- Adattamenti della razione alimentare, tesa anche a contrastare lo stress ossidativo.
- Miglioramento delle condizioni igieniche e di benessere ambientali.
- Vanno attuate tutte quelle misure atte a stimolare le difese naturali dell'organismo animale.

SCOPO DEL  
TRATTAMENTO

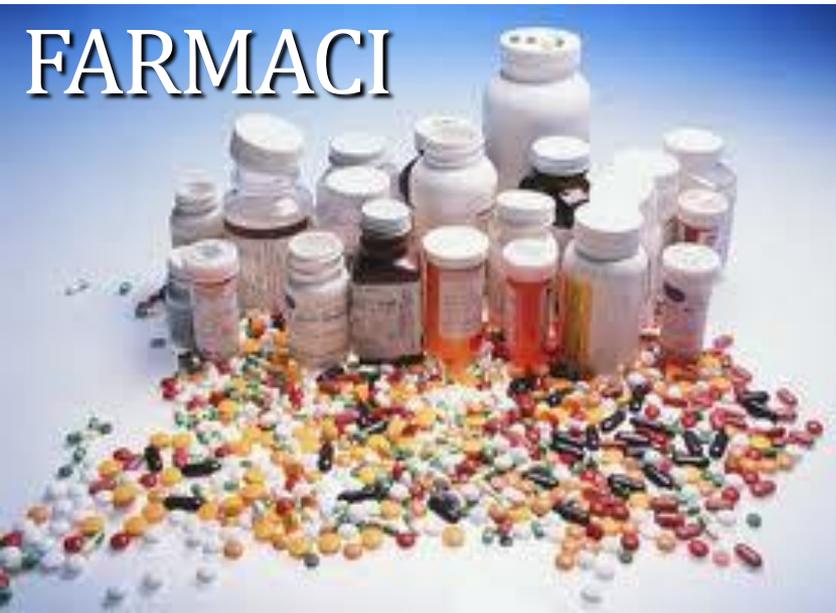
Ristabilire la fertilità (estro)

Eliminare i secreti e i tessuti morti

Stimolare il sistema immunitario

Stimolare la rigenerazione dell'endometrio

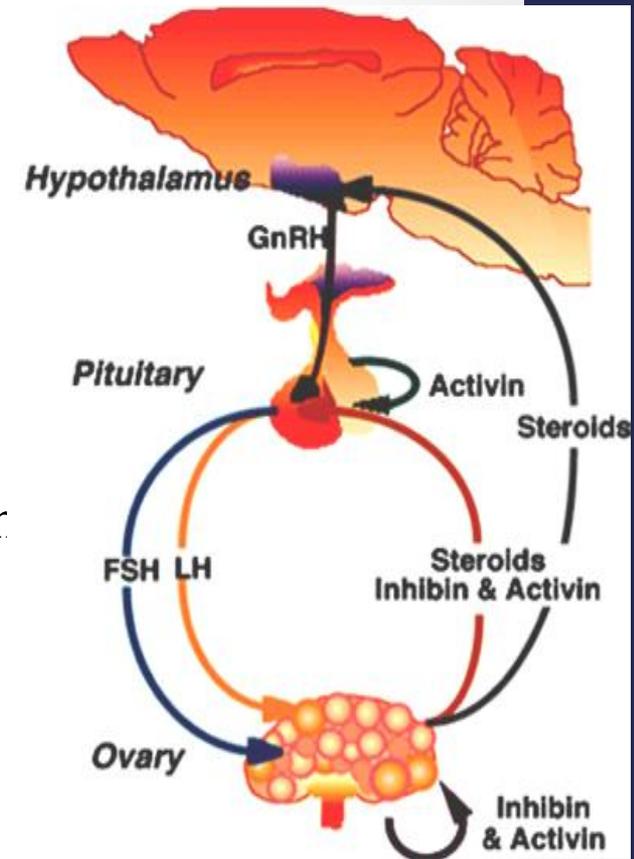
Stimolare il tono uterino



- antibiotici per via locale e/o sistemica;
- agenti uterotonici;
- immunostimolanti;
- ormoni;
- mucolitici

La scelta dei farmaci deve tener conto:

- del **tipo di metrite** (acuta, sub-acuta, cronica);
- delle specifiche condizioni dell'utero nel post-partur
  - **ambiente anaerobio**
  - **presenza di essudati, pus, detriti cellulari**
- **dell'assetto ormonale** dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie;
- **delle strutture funzionali e/o patologiche** presenti a livello ovarico.



# TERAPIA DELLE METRITI ACUTE

1) **Terapia sistemica** (Rifaximine, associazioni  $\beta$ -lattamici e aminoglicosidi, fluorchinoloni, cefalosporine) solo in forme acute e iperacute con grave risentimento generale del soggetto.

2) Fluidoterapia

3) Infusioni intrauterine di sostanze debolmente irritanti come il liquido di Lugol all'1-5%.

4) Farmaci **ecbolici** per facilitare lo svuotamento dell'utero: Ergometrina.

LARGE ANIMAL REVIEW

**New intriguing implications of epidural prostaglandinF2 alpha  
(pgF 2 $\alpha$ ) administration in the dairy cow: a case report**

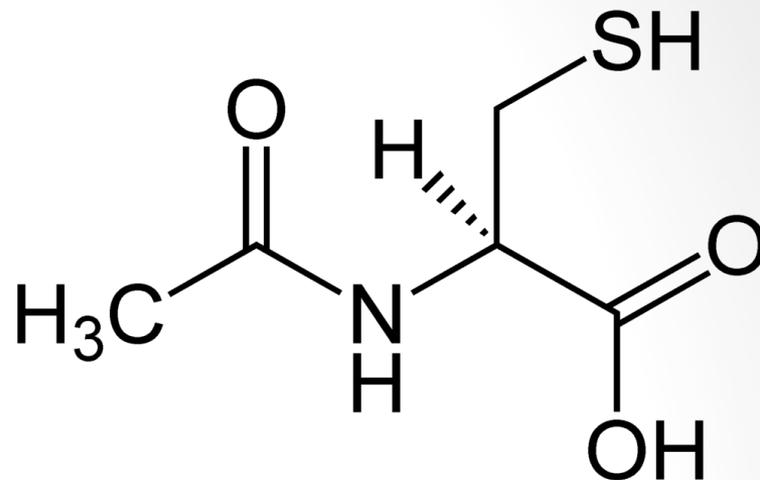
Maddalena Mutinati, Giovanni D'Onghia, Gian Franco D'Onghia, Marianna Pantaleo,  
Maria Roncetti, Mariagrazia Piccinno, Annalisa Rizzo, Raffaele Luigi Sciorsci





5) Farmaci ad azione mucolitica:

**N-acetilcisteina** (Vetmucil, ACME srl):



- fluidifica il muco-pus (agendo sui ponti S-S delle mucoproteine);
- riduce la viscosità e le capacità protettive del muco sui batteri;
- migliora l'espulsione delle secrezioni;
- possiede spiccate attività antiossidanti, protettive dell'endometrio.

## La terapia sistemica può essere associata ad antibiotici per via endouterina:

- **Ossitetracicline** (possono inibire l'attività dei leucociti, e mostrare una modesta azione irritante sull'endometrio);
- Penicilline G procaine o **associazioni tra** altri  **$\beta$ -lattamici e aminoglicosidi** (per evitare insorgenza di antibiotico resistenza da betalattamasi);
- **Cefalosporine** (cefapirina);
- **Rifaximina** +++ (ampio spettro, scarsa resistenza batterica);
- **Formosulfatiazolo** (in utero si scinde liberando formaldeide che agisce da disinfettante e sulfatiazolo dotato di attività batteriostatica ad ampio spettro);
- **Tiamfenicolo.**

Theriogenology 82 (2014) 1287–1295



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Theriogenology

journal homepage: [www.theriojournal.com](http://www.theriojournal.com)



## Modulatory effect of three antibiotics on uterus bovine contractility *in vitro* and likely therapeutic approaches in reproduction

M. Piccinno<sup>a</sup>, A. Rizzo<sup>a</sup>, M.A. Maselli<sup>b</sup>, M. Derosa<sup>c</sup>, R.L. Sciorsci<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Emergency and Organ Transplantation, Section of Veterinary Medicine and Animal Production, University of Bari Aldo Moro, Valenzano Bari, Italy

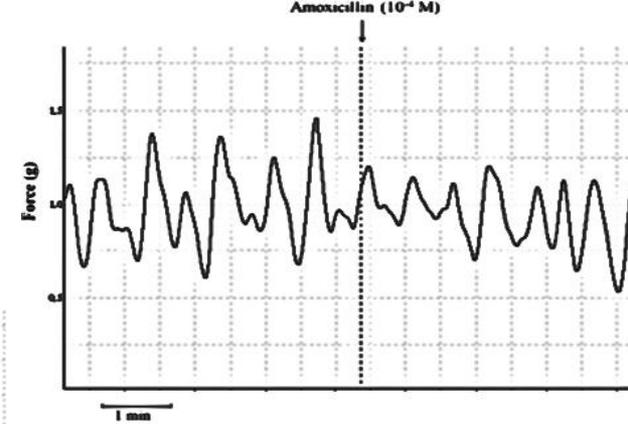
<sup>b</sup> Experimental Pharmacology Laboratory, Scientific Institute of Gastroenterology IRCCS "S. de Bellis," Castellana Grotte, Bari, Italy

<sup>c</sup> ASL, Prefecture of Bari, Putignano, Bari, Italy



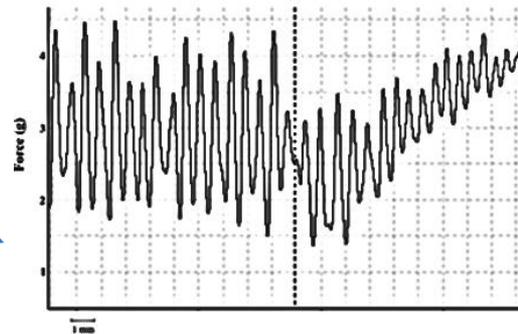
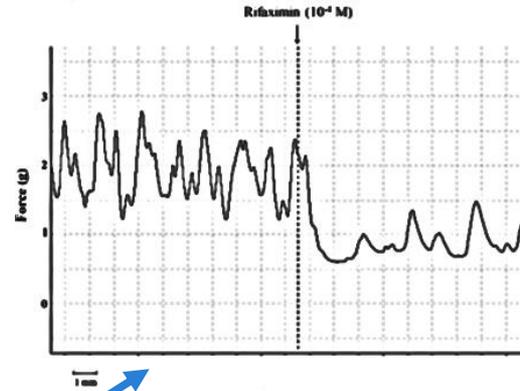
## AMOXICILLINA:

- Azione rilassante in entrambe le fasi del ciclo. →



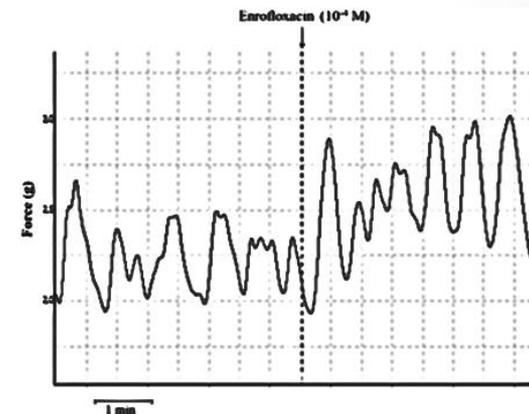
## RIFAXIMINA:

- Azione rilassante in fase luteale; →
- Azione ecbolica in fase follicolare. →



## ENROFLOXACIN:

- Azione ecbolica in entrambe le fasi del ciclo. →



ANTIBIOTICO		INDICAZIONI TERAPEUTICHE		DA NON USARSI IN CASO DI	
Classe	Molecola	Epoca di impiego	Patologie	Epoca di impiego	Patologie
B-lattamine	Amoxicillina	Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastiti;</li> <li>• Apparato respiratorio;</li> <li>• Apparato digerente;</li> <li>• Apparato urinario;</li> <li>• Pelle e tessuti molli.</li> </ul>	<i>Post-partum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritenzione placentare;</li> <li>• Metriti <i>post-partum</i></li> </ul>
Rifamicine	Rifaximina	Gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastiti;</li> <li>• Apparato digerente.</li> </ul>	40-60 gg <i>postpartum</i>	• Metrite cronica
		14-40 gg <i>post-partum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trattamento della metrite subacuta</li> </ul>		
Fluorochinoloni	Enrofloxacin	<i>Post-partum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metriti <i>post-partum</i></li> </ul>	Gravidanza	• Ogni tipo di patologia

# TERAPIA DELLE METRITI SUB-ACUTE

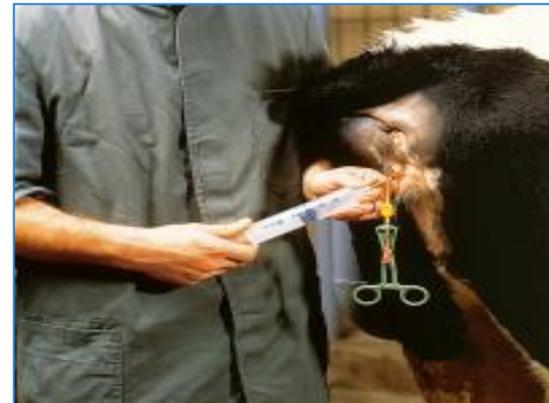
## 1) Infusione endouterina di soluzioni iodate:

Soluzione di Lugol 1-5%; .....

Soluzione di iodio polivinil pirrolidone



## 2) Terapia antibatterica endocavitaria (rifaximina schiuma);



## 3) Terapia con sostanze ecboliche (ergometrina).

# LE SOLUZIONI IODATE hanno:

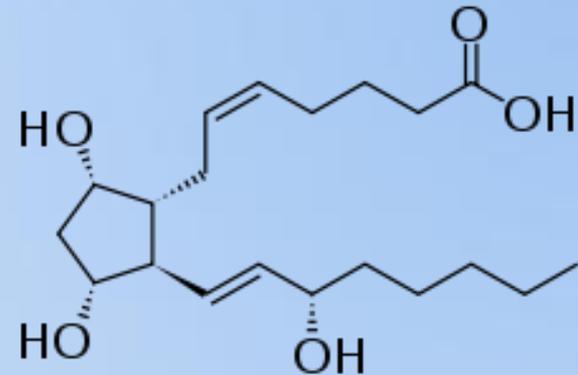
- **azione antibatterica aspecifica** (anche effetti virucidi, fungicidi e amebicidi);
- **azione revulsiva blanda** sulla mucosa uterina;
- **azione fluidificante** degli essudati;
- **azione uterotonica** (rilascio di  $\text{PgF } 2\alpha$  endogene);
- **azione immunostimolante** (chemiotassi, fagocitosi, sintesi di IgA);
- **azione riepitelizzante**;
- **azione tiro-stimolante** (utile nel post-partum).



# TERAPIA DELLE METRITI CRONICHE

## 1) Prostaglandine F2 $\alpha$ :

- Azione luteolitica (ripresa dell'attività estrale);
- Rimozione del blocco del P4 sull'ipotalamo;
- Azione uterotonica (stimolazione del miometrio);
- Immunostimolazione (fagocitosi dei PMN).



2) Irrigazioni con **soluzioni iodate all'1-5%**, inducono una endometrite necrotica superficiale, seguita da rigenerazione dell'endometrio nei 10 giorni successivi al trattamento.

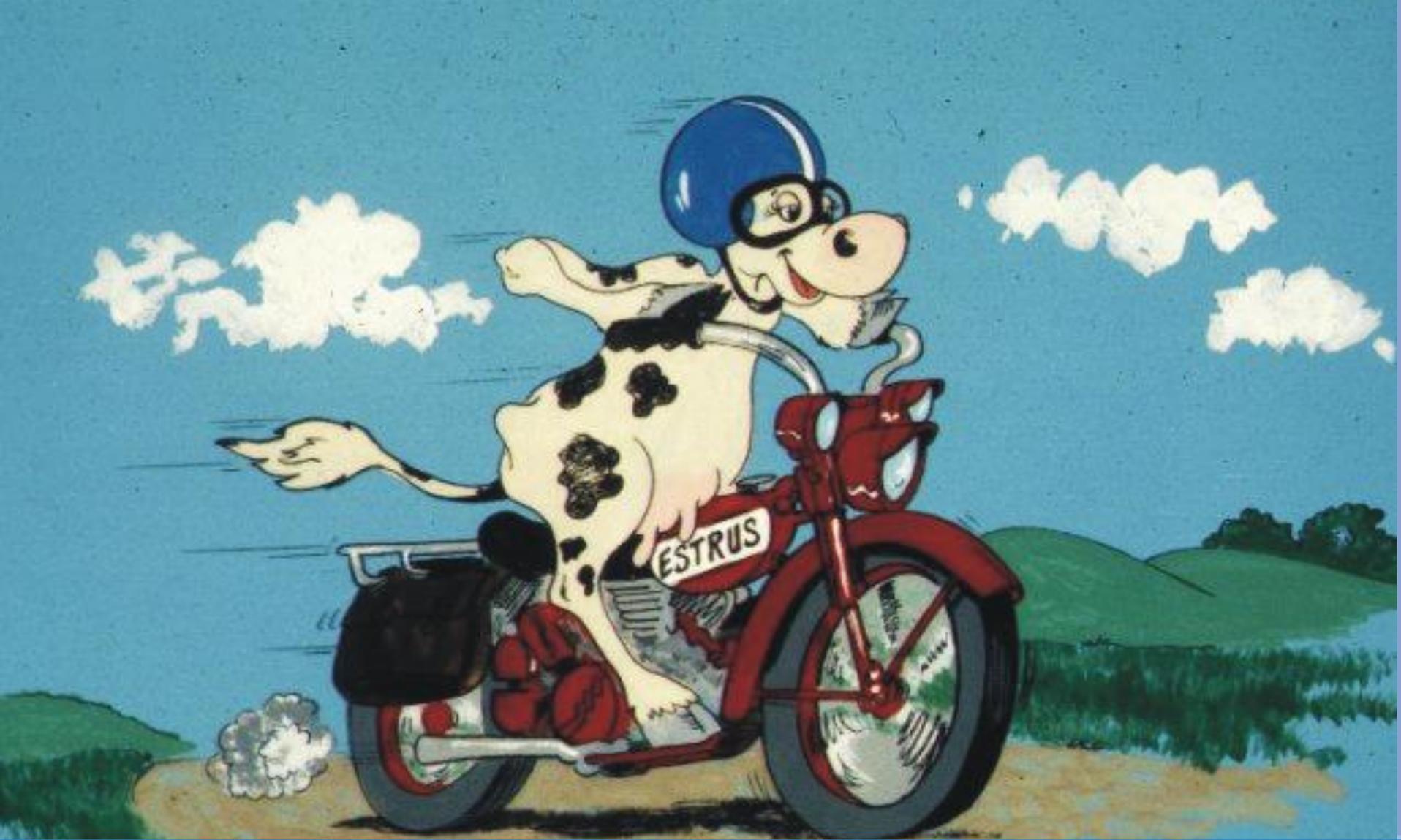
3) Somministrazione di **uterotonici e sostanze ecboliche**.

# LE COLTURE PROBIOTICHE

Ottenute dalla microflora vaginale di donne sane e vengono utilizzate nella profilassi e nel trattamento delle endometriti della bovina.

Il termine “probiotico” si riferisce a **“microrganismi vivi somministrati ad un ospite per incrementare le proprietà della microflora indigena”**

I microrganismi proposti includono i germi del genere *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ed alcuni *Streptococchi*.



Grazie per l'attenzione