

Iperplasia Cistica Endometriale/Piometra nella Cagna



Luisa Valentini

Dipartimento Emergenza e Trapianti di Organo
Sez. Cliniche Veterinarie e Produzioni Animali

Iperplasia endometriale cistica (ICE)

processo degenerativo che si sviluppa a seguito delle ripetute stimolazioni cicliche del progesterone (P4) sull'endometrio

Piometra

patologia infiammatoria dell'endometrio - con produzione e accumulo di pus nel lume - che riconosce come fattore fondamentale la prolungata sollecitazione del P4 sull'endometrio in fase luteale, su cui quasi sempre si sviluppa l'infezione batterica secondaria

L'infezione batterica e le endotossine sono potenti induttori della risposta infiammatoria all'origine delle alterazioni endometriali e del quadro clinico sistemico

Patogenesi ICE

L'ICE è indotta dall'esposizione ripetuta dell'endometrio al P_4

La patogenesi non è ancora stata ben definita; è generalmente accettato sia innescata dalla iperplasia endometriale, eventualmente seguita da formazione di cisti

La peculiarità del diestro molto lungo (circa 2-3 mesi) predispone la cagna all'ICE se l'endometrio non va incontro alla fisiologica rigenerazione del post partum, specie in assenza di attività riproduttiva

L'iperplasia endometriale ormono-indotta regredisce fisiologicamente durante l'anestro

In genere, l'ICE è indotta dall'effetto cumulativo sull'endometrio delle alte concentrazioni diestrali del P_4 di due o più cicli successivi e spesso si accompagna a mucometra

L'endometrio iperplastico induce incremento e accumulo della secrezione ghiandolare, su cui si a volte si sviluppa infezione batterica, evolvendo in piometra

Gli estrogeni prodotti durante la fase follicolare sono all'origine della iperplasia e dell'incremento endometriale dei recettori per il P_4 (PR)

Il P_4 sierico non risulta aumentato, per cui è stato ipotizzato che la risposta eccessiva sia più dovuta a una maggiore sensibilità dell'endometrio conseguente a modificazioni della densità e dei pattern di distribuzione dei recettori per gli estrogeni (ER) e/o dei PR; tuttavia, tale ipotesi non è stata confermata da altri AA

Patogenesi ICE

Durante la fase luteale, l'endometrio risulta essere molto sensibile a insulti meccanici o a stimoli irritativi. L'ICE è stata ottenuta sperimentalmente con molteplici tecniche, quali: raschiamento dell'endometrio, biopsie ripetute, materiali di sutura lasciati nel lume, tessuto uterino endogeno ed esogeno, inoculazione endouterina di E. coli. Questi fattori non endocrini provocano cambiamenti in senso iperplastico e contribuiscono, in associazione con gli steroidi sessuali, allo sviluppo di ICE

La risposta infiammatoria è strettamente associata alla produzione di fattori di crescita tra cui IGF-1 (Insulin-like growth factor-I), polipeptide ad attività anabolica dotato di notevole attività mitogena sull'endometrio, su cui ha effetti proliferativi, differenziativi e metabolici e la cui produzione è stimolata dagli estrogeni. L'IGF-I risulta marcatamente espresso in uteri affetti da ICE, sia a livello endometriale che miometriale, mentre la sua espressione è minima nell'endometrio sano in fase diestrane, limitandosi alla porzione epiteliale superficiale

Patogenesi Piometra

La piometra nella cagna è una patologia in cui l'infezione **secondaria** dell'utero è la responsabile principale del quadro clinico e della relativa evoluzione, in quanto spesso determina una condizione di endotossiemia e/o di sepsi

I pattern di espressione dei geni coinvolti nell'evoluzione del processo infiammatorio nella piometra, hanno evidenziato up-regulation di oltre 800 geni e down-regulation di oltre 700 geni. Il pattern dei geni up-regolati esprime la risposta infiammatoria in atto

L'incremento di espressione risulta correlato soprattutto a: sintesi di chemochine e citochine; molecole di adesione endoteliale e chemiotattiche; diapedesi extravasale delle cellule infiammatorie; azione antibatterica; sistema del complemento; risposta immunitaria innata

Patogenesi Piometra

Le citochine sono mediatori polipeptidici del sistema immunitario rilasciati dai leucociti, non antigene-specifici, che stimolano la produzione epatica delle proteine della fase infiammatoria acuta

Un grande parte è rappresentata da una vasta gamma di proteasi

Ciò si riflette in un aumento della concentrazione ematica delle citochine, delle proteine della fase acuta - tra cui proteina C-reattiva (CRP), amiloide serica A (SAA), α -1glicoproteina acida (AGP) -, IGF-I e Fe^{2+}

Patogenesi Piometra

Infezione batterica secondaria

L'infezione batterica secondaria è sostenuta da germi saprofiti dell'apparato riproduttore delle cagne, quali *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp, *Stafilococcus aureus*, *Pseudomonas* spp, *Proteus* spp

I batteri isolati dall'utero sano provengono dalla vagina e generalmente pervengono attraverso la cervice aperta nel proestro-estro. L'utero sano riesce a ricreare la condizione di sterilità in pochi giorni

E. coli è il batterio isolato nel 90% dei casi di piometra e in molti casi deriva dalla flora vaginale, fecale e perineale; come tutti i Gram- presenta alta percentuale di lipopolisaccaridi (LPS) nella parete cellulare che si liberano massivamente a seguito di crescita batterica o di distruzione della parete batterica in caso di lisi, inducendo endotossiemia



Patogenesi Piometra

Infezione batterica secondaria

Se la quantità di endotossina supera la clearance del fegato, si osservano effetti sistemici: stimolazione del sistema immunitario, diarrea emorragica e vomito, cambiamenti emodinamici e shock endotossico

I ceppi di E. coli isolati presentano diversi geni codificanti per fattori di virulenza riscontrati normalmente anche in ceppi uropatogeni e hanno con alta frequenza i geni hlyA e cnf1, codificanti per endotossine particolarmente patogene associate a danni tissutali e all'incremento dell'infiammazione uterina; inoltre deprimono i meccanismi di difesa dell'ospite, favorendo l'invasione delle cellule endoteliali

I ceppi associati alla piometra sono spesso del gruppo filogenetico B2, altamente virulento



Patogenesi Piometra

La piometra si differenzia dalla metrite settica per il momento di insorgenza e per la patogenesi

Piometra

Endometrite P4-mediata che insorge sempre durante il diestro

Infezione batterica sempre secondaria con germi opportunisti

ICE lesione predisponente in molti casi, ma non sempre

Metrite settica

Patologia dell'immediato postpartum (P₄ ai livelli basali)

Infezione batterica primaria (spesso a seguito di ritenzione di feto/i o di invogli fetali)

Fattore predisponente: inerzia uterina

-
- L'iperplasia endometriale ormono-indotta regredisce fisiologicamente durante l'anestro




Fattori predisponenti

- età
- intervallo interestrile breve (anestro breve)
- nulliparità o molto tempo dall'ultimo parto

Gli **estrogeni** inducono:

- crescita (iperplasia) endometriale
- aumento della vascolarizzazione
- edema
- rilassamento e dilatazione della cervice
- migrazione di neutrofili nel lume uterino

Il **progesterone** determina:

- proliferazione e secrezione delle ghiandole endometriali
 - chiusura funzionale della cervice
 - inibizione della contrattilità miometriale
 - blocco della migrazione dei neutrofili
- 

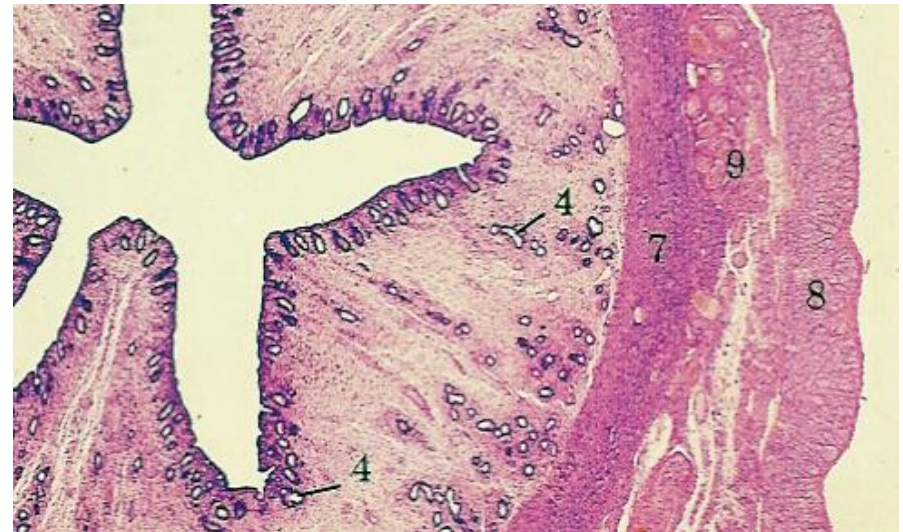
Utero cagna - **anestro**

L'endometrio è sottile con ghiandole scarse



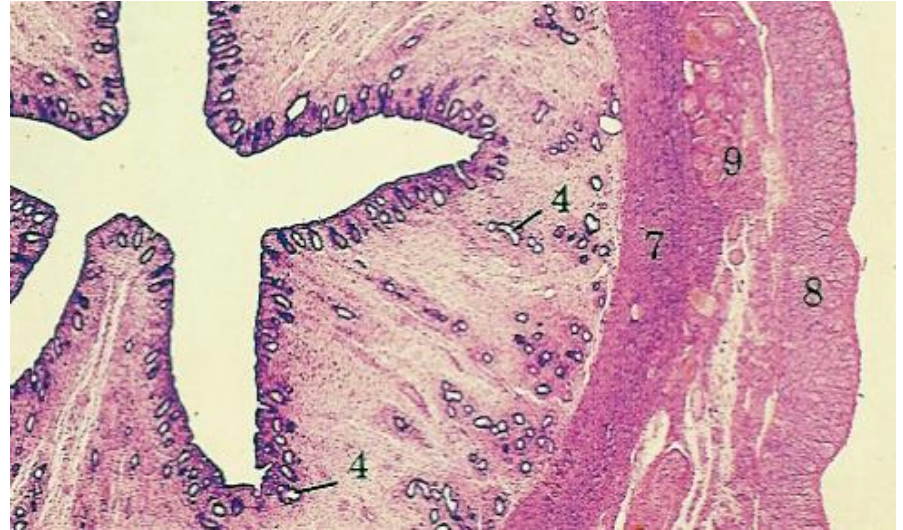
Utero cagna - **proestro**

Sotto l'azione degli estrogeni, l'endometrio si ispessisce e le ghiandole sono più sviluppate



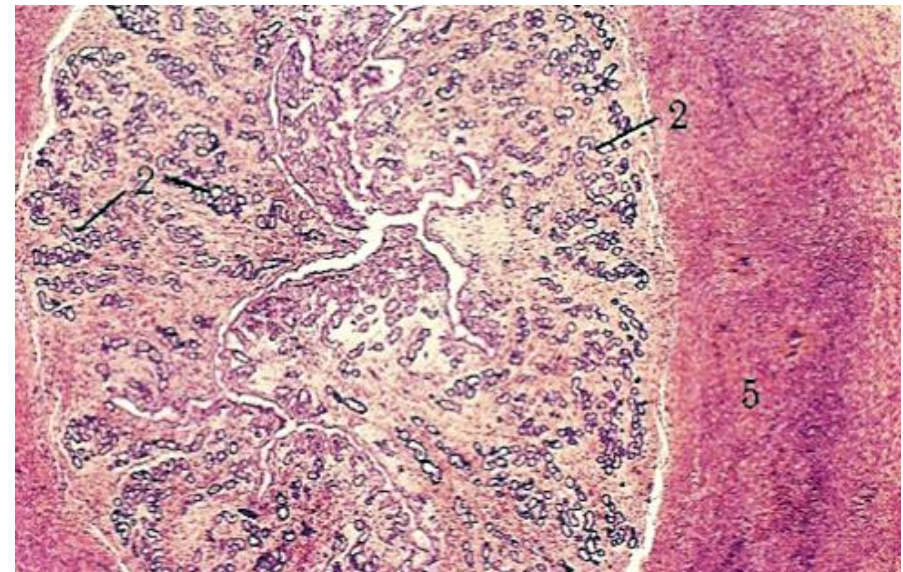
Utero cagna - **fase follicolare**

Sotto l'azione degli estrogeni, l'endometrio si ispessisce e le ghiandole sono più sviluppate



Utero cagna - **fase luteale**

L'endometrio raggiunge il massimo spessore e le ghiandole endometriali sono al massimo sviluppo per l'attività secretiva indotta dal progesterone



-
- ❑ L'esposizione sperimentale dell'endometrio ai soli **estrogeni** non induce modificazioni patologiche
 - ❑ L'esposizione sperimentale a **progestinici** determina proliferazione epiteliale superficiale e aumento dell'attività secretoria delle ghiandole endometriali
 - ❑ L'attività dei progestinici è amplificata se l'endometrio è stato precedentemente esposto agli estrogeni

Gli estrogeni inducono aumento dei recettori per il P₄?

- L'ICE spontanea non è conseguente a incrementi anomali di estrogeni o P_4



Non esiste correlazione diretta tra livelli diestruali del P_4
insorgenza della piometra

- L'ICE potrebbe essere determinata da una minore down-regulation dell'espressione dei recettori per gli estrogeni indotta dall'aumento post-ovulatorio del P_4

- ❑ La piometra spontanea non può insorgere in fasi diverse dal diestro
- ❑ La somministrazione di progestinici in fase estrogenica per sopprimere un calore in atto aumenta notevolmente il rischio di piometra
- ❑ La somministrazione di estrogeni come abortivi precoci aumenta notevolmente il rischio di piometra

Infezione batterica secondaria

- L'endotossina può determinare shock settico
- L'infezione con E. coli spesso induce disfunzione renale reversibile

Può determinarsi insufficienza renale conclamata (perdita di oltre il 75% della capacità renale totale)



- Iperazotemia prerenale
- Diminuita filtrazione glomerulare
- Ridotta capacità di concentrazione glomerulare

Danno renale

- ❑ Iperazotemia prerenale da disidratazione o shock



diminuita filtrazione glomerulare

- ❑ Iperazotemia renale da glomerulonefrite per deposito di immunocomplessi
- ❑ Ridotta capacità di concentrazione tubulare (diabete insipido renale)

Evoluzione istopatologica ICE-piometra

Stadio I (ICE non complicata)

Superficie endometriale irregolare con aree più scure e rilievi cistici irregolari di 4-10 mm

Ghiandole aumentate di numero, con dimensioni e forme variabili.

Presenza di cisti

Stadio II

Aumento plasmacellulare. Endometrio ancora integro

Stadio III (ICE associata ad endometrite acuta)

Superficie endometriale irregolare con aree ulcerate ed emorragiche

Reazione infiammatoria acuta con congestione, edema, infiltrazione superficiale e profonda di PMN

Stadio IV (ICE associata ad endometrite cronica)

□ Forma aperta

Corni uterini con diametri ridotti. Endometrio atrofico con infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare. Miometrio ipertrofico e con organizzazione fibrosa

□ Forma chiusa

Corni uterini dilatati con marcata atrofia endo-miometriale

Modificazioni della cervice

- ❑ I fattori che influenzano la dilatazione cervicale durante la piometra non sono ancora definiti

- ❑ La cervice si dilata fisiologicamente nel proestro, in corrispondenza del picco estrogenico, e si chiude prima dell'inizio del diestro citologico

La proliferazione ghiandolare e l'ipertrofia muscolare sono massime durante l'estro

Modificazioni della cervice

- ❑ Al parto, la dilatazione cervicale è secondaria al rilascio di ossitocina e probabilmente della prostaglandina $F2\alpha$ liberata a seguito della pressione fetale
- ❑ Non è noto perché l'aumento pressorio endouterino da accumulo di essudato che si determina negli stadi III e IV non determina dilatazione cervicale marcata
- ❑ La dilatazione non sembra correlata alle modificazioni istopatologiche della cervice

Segnalamento

- Cagna adulta, ciclica, età media 7-8 anni
- Può svilupparsi anche in soggetti giovani, trattati con estrogeni o progestinici, o a seguito di eventi traumatici predisponenti
- Predisposizione di razza non accertata, ma le razze con intervalli interestrili lunghi (razze ancestrali) sono meno predisposte, quelle che spesso hanno intervalli interestrili brevi (PT, Rott) sono più a rischio

Diagnosi

Anamnesi riproduttiva

- Fase del ciclo (diestro o inizio anestro)
- Generalmente nullipara o con ultimo parto avvenuto da diverso tempo
- Trattamenti con estrogeni o progestinici

N.B. la pseudogravidanza non è un fattore predisponente!



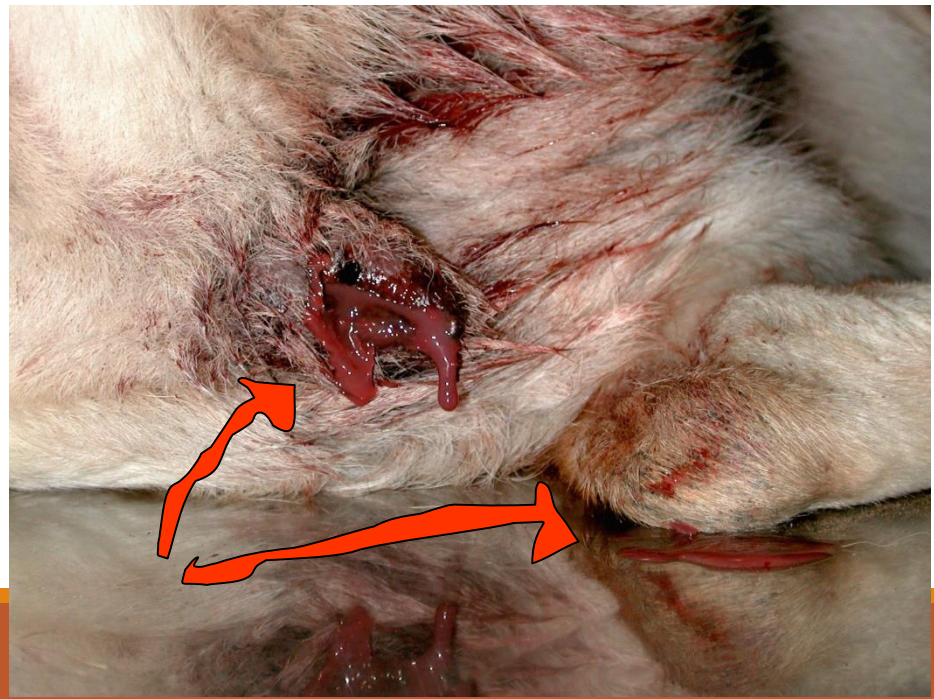
La sintomatologia varia in funzione dello stato funzionale della cervice

Forma aperta

- scolo dalla rima vulvare, catarrale o purulento, di colore variabile, spesso maleodorante
- risentimento sistemico
lieve o assente se è una forma aperta dall'inizio;
- più o meno grave se è l'evoluzione di una forma chiusa

Forma aperta

- Lo scolo dalla rima vulvare è continuo, con gocciolamento simile a quello del calore
- Nei casi di apertura della cervice per accumulo di pus, le perdite sono molto abbondanti e formano larghe chiazze. Clinicamente va considerata una forma chiusa



Rilievi clinici

Forma chiusa

- **Scolo vulvare assente o scarso**
(può aprirsi successivamente! In questi casi lo scolo è abbondante, ad ampie chiazze e non piccole gocce)
- **Risentimento sistemico ingravescente**
 - Anoressia
 - Poliuria
 - Polidipsia
 - Algia addominale
 - Vomito
 - Diarrea
 - Addome dilatato

Rilievi di laboratorio

- ❑ Neutrofilia con spostamento a sinistra (assente in rari casi!!) con o meno segni di tossicità. Nella sepsi grave può essere presente una leucopenia con spostamento a sinistra degenerativo
- ❑ Anemia normocitica normocromica arigenerativa, grado lieve
- ❑ Iperazotemia
- ❑ Ipergammaglobulinemia
- ❑ Ipoalbuminemia
- ❑ Acidosi metabolica
- ❑ Isostenuria
- ❑ Proteinuria

Riscontri ecografici

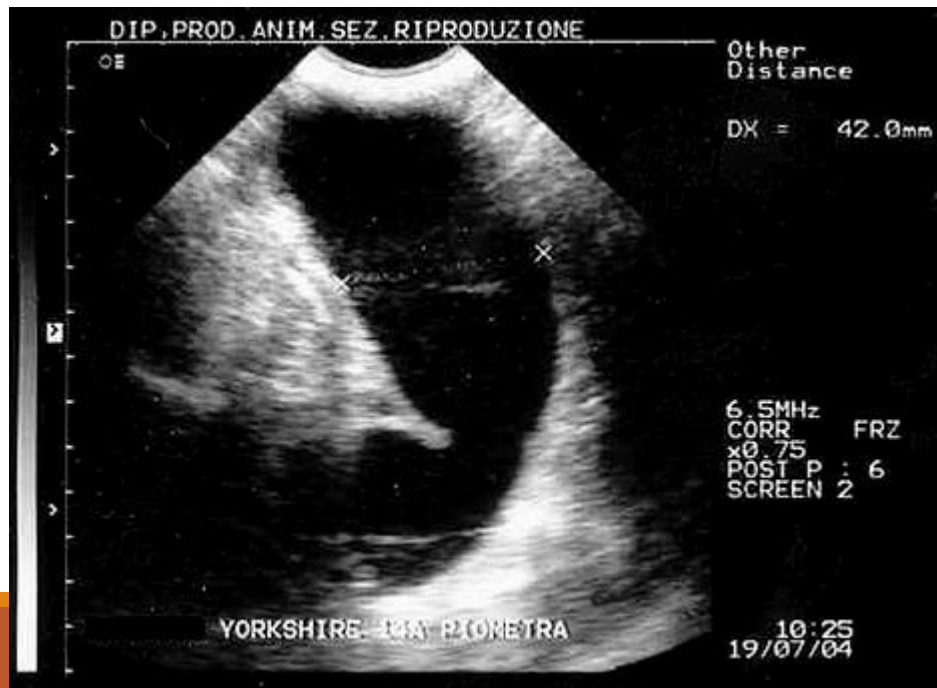


Piometra aperta

Riscontri ecografici



Piometra chiusa



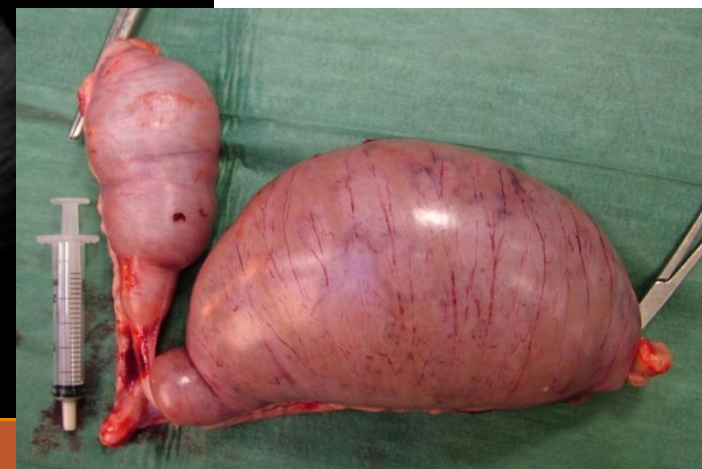
Riscontri ecografici

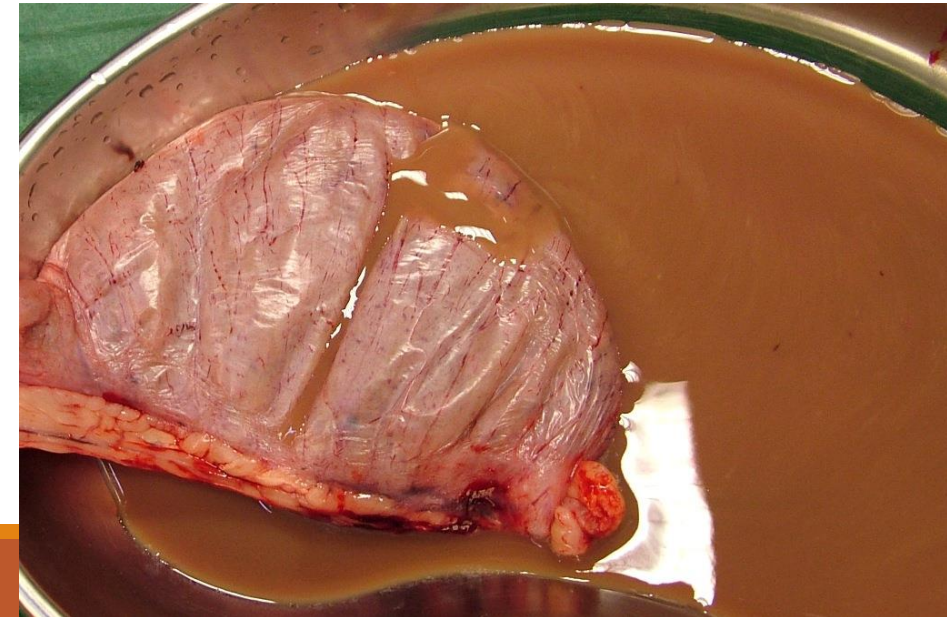
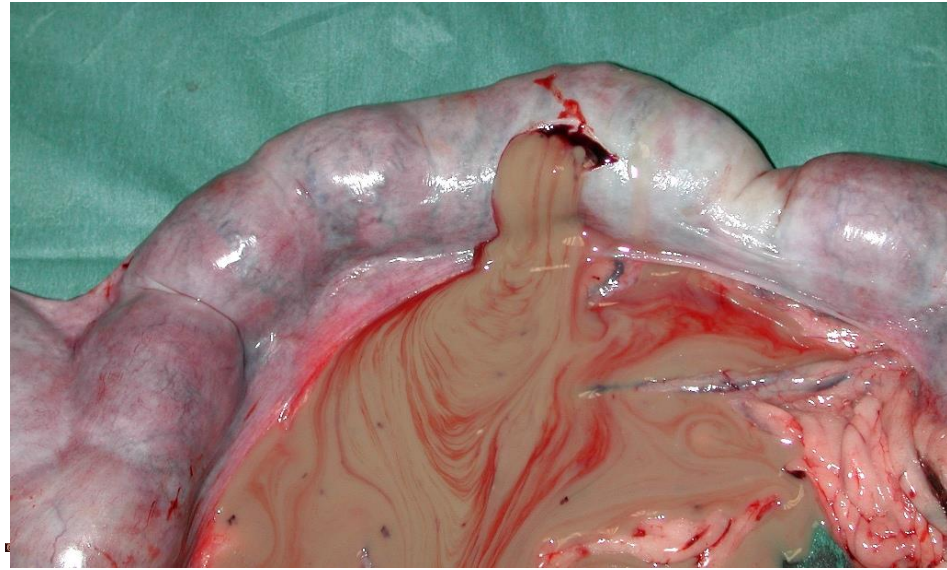


Riscontri ecografici

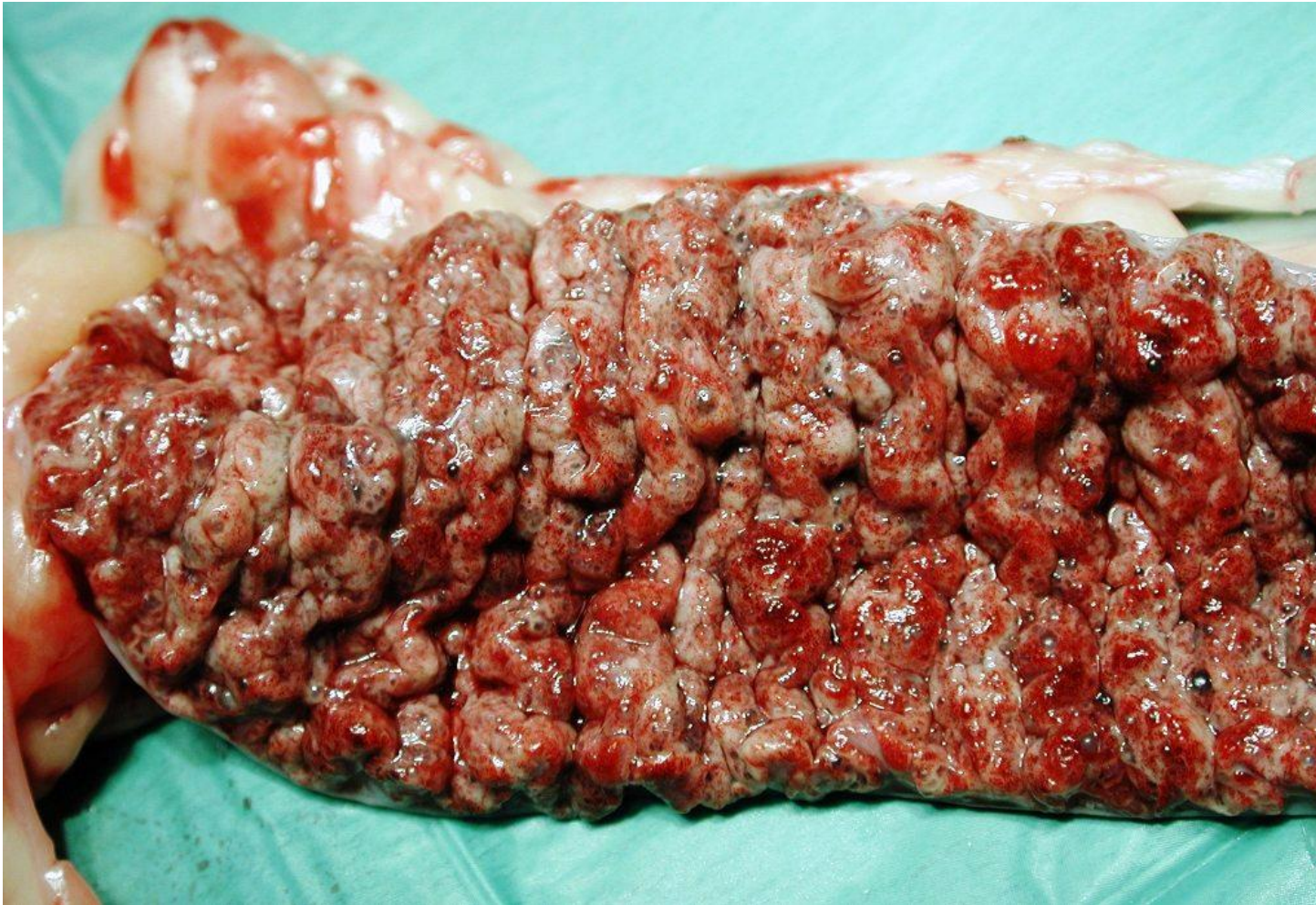


Piometra chiusa

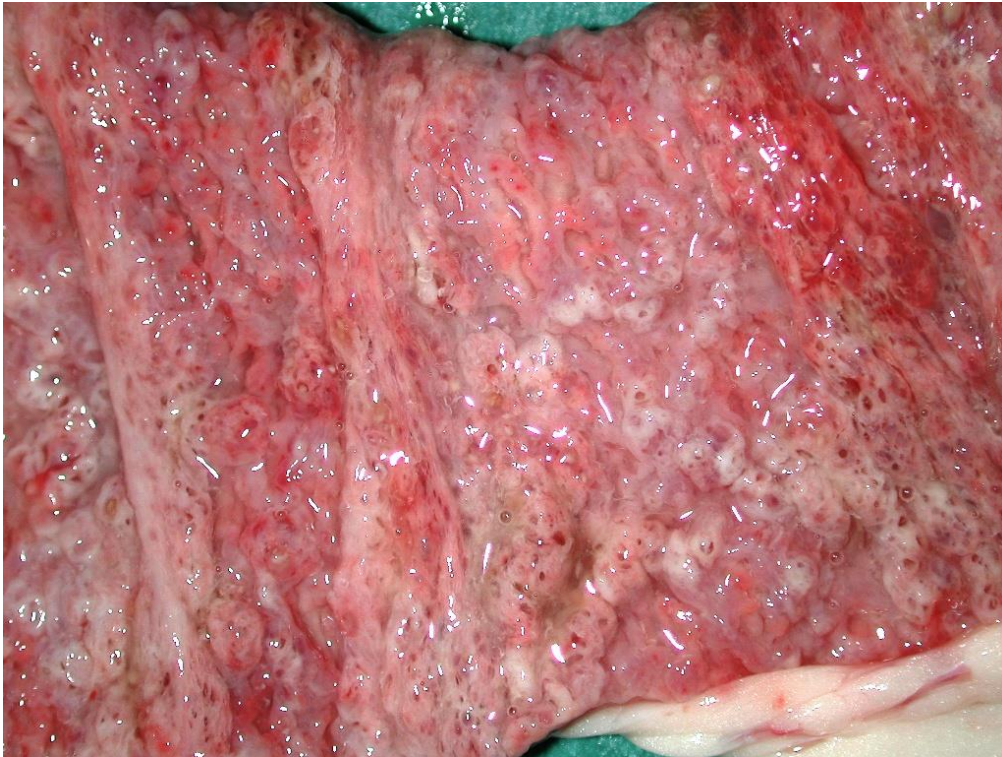




Piometre chiuse: essudato



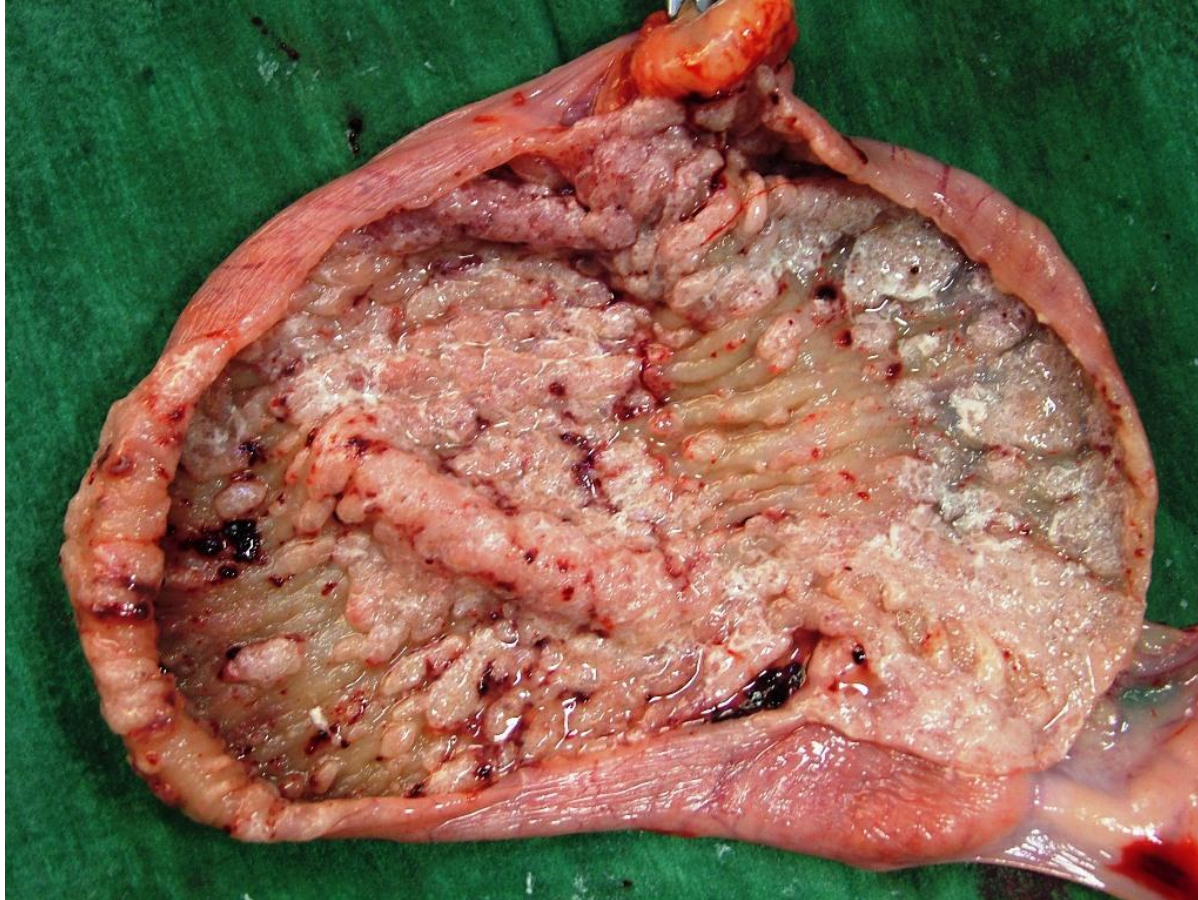
Piometra chiusa (dettaglio): ICE ed endometrite; endometrio ispessito, con aree emorragiche



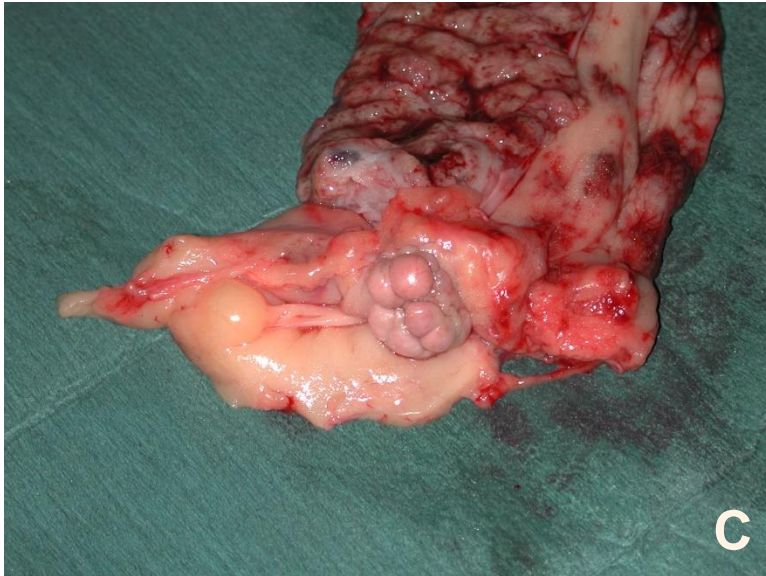
Piometra chiusa (dettaglio): ICE associata a endometrite acuta, superficie endometriale irregolare con aree ulcerate ed emorragiche, congestione, edema



Ovaio con corpi lutei sviluppati

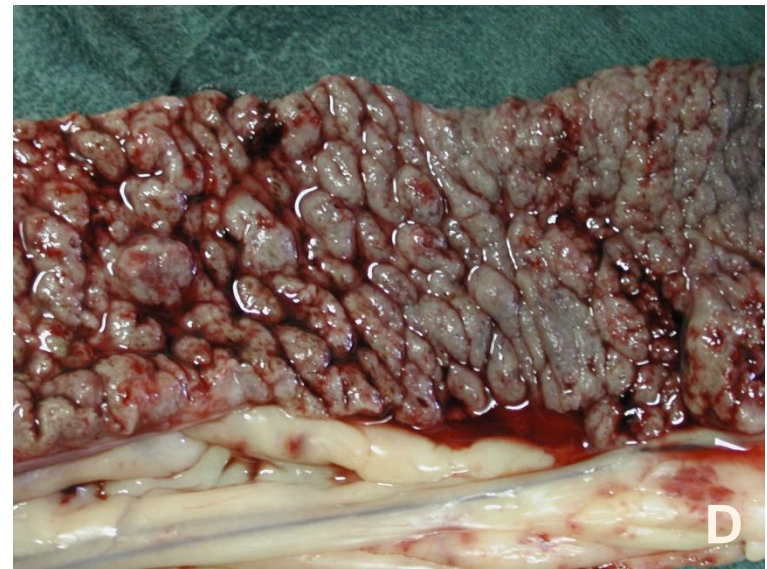


Piometra chiusa: endometrio atrofico con evidenti aree disepitelizzate, emorragie



Ovaio con corpi lutei sviluppati

Endometrio (dettaglio)



Terapia

1. Chirurgica

2. Medica



Terapia antibiotica

Antibiotico ad ampio spettro (ampicillina o amoxicillina) in tutti i casi

N.B. in caso di endotossiemia può determinare peggioramento anche grave (fino allo shock) a seguito della morte batterica

Dopo ovarioisterectomia la copertura antibiotica deve protrarsi per 7-10 gg

Terapia di sostegno

Ringer lattato o fisiologica per fleboclisi in caso di compromissione sistemica

1. Chirurgica

L'ovarioisterectomia (OVI) è la terapia di elezione
indipendentemente dal grado di dilatazione della cervice

La tecnica chirurgica è la stessa dell'ovi attuata per la sterilizzazione, ma:

nella piometra chiusa i corni uterini possono essere molto dilatati e assottigliati



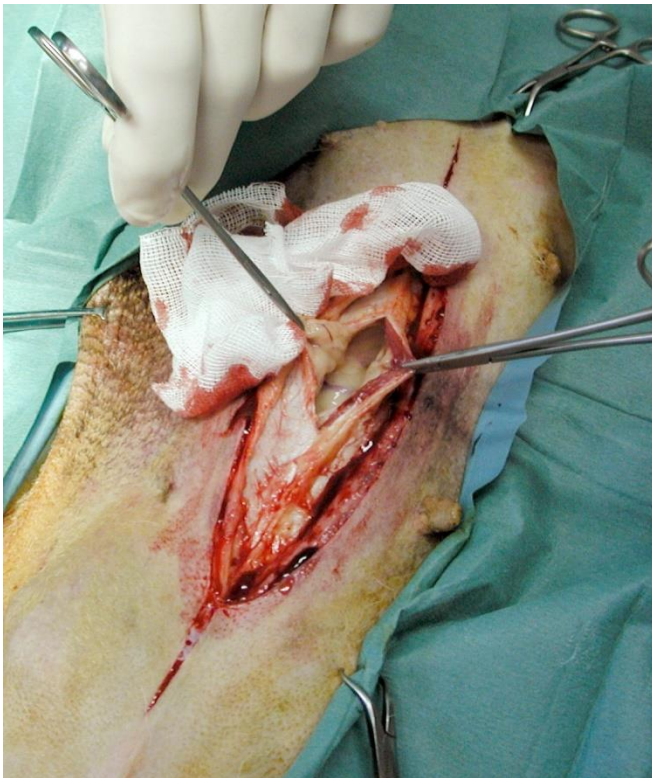
rottura dell'utero o deflusso di pus dalle tube



pioperitoneo

Tecnica Chirurgica OVI

1. Celiotomia

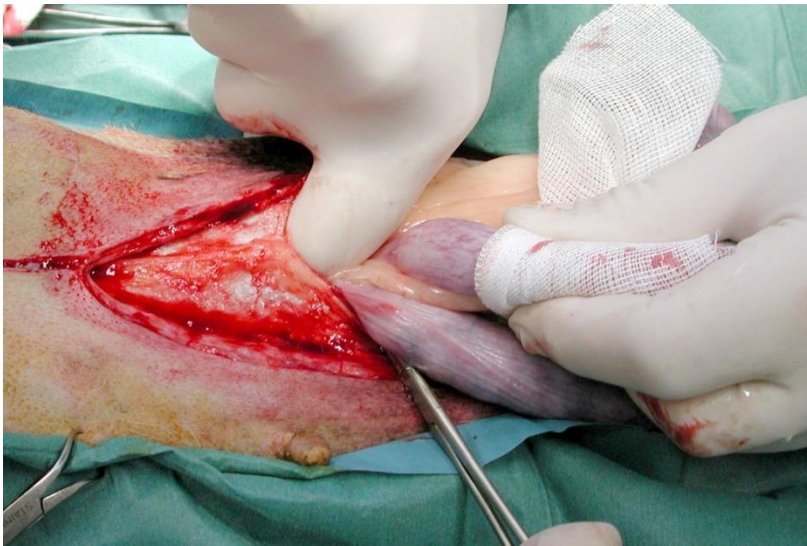


2. Esteriorizzazione del primo corno uterino



Tecnica Chirurgica OVI

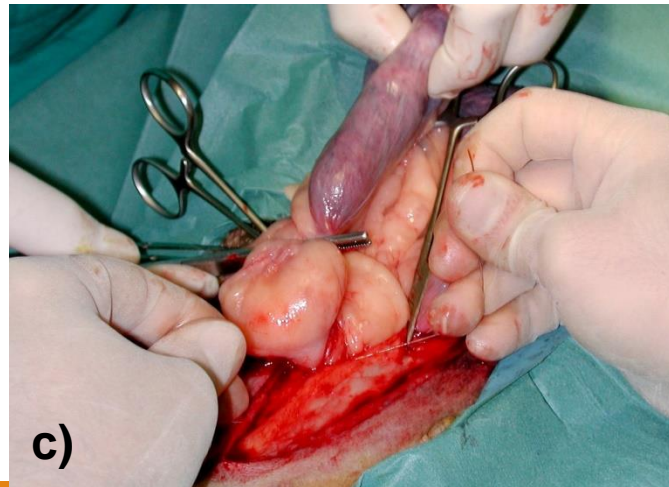
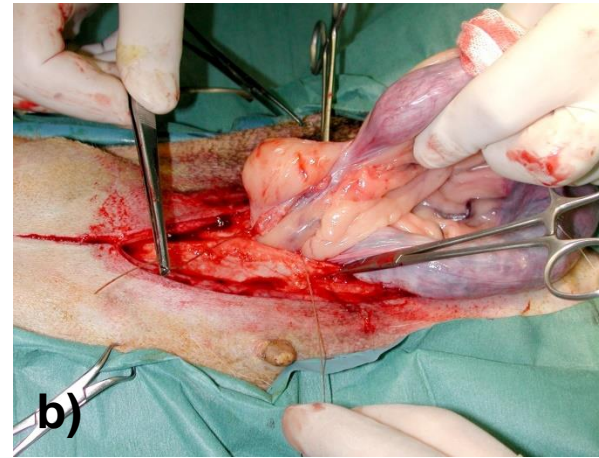
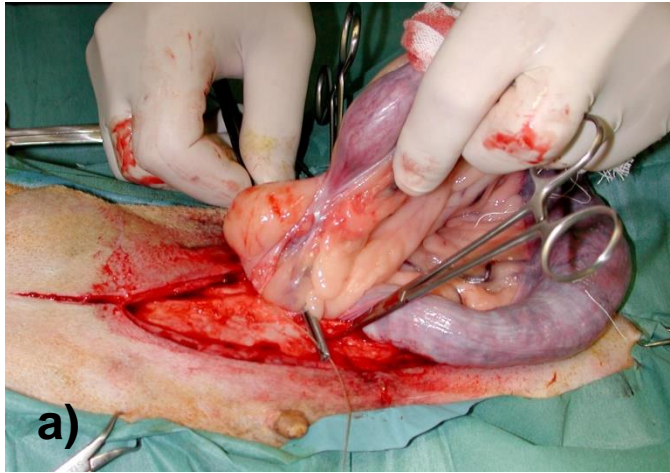
3. Rottura legamento sospensore ovarico tramite digitoclasia



4. Esteriorizzazione primo ovaio

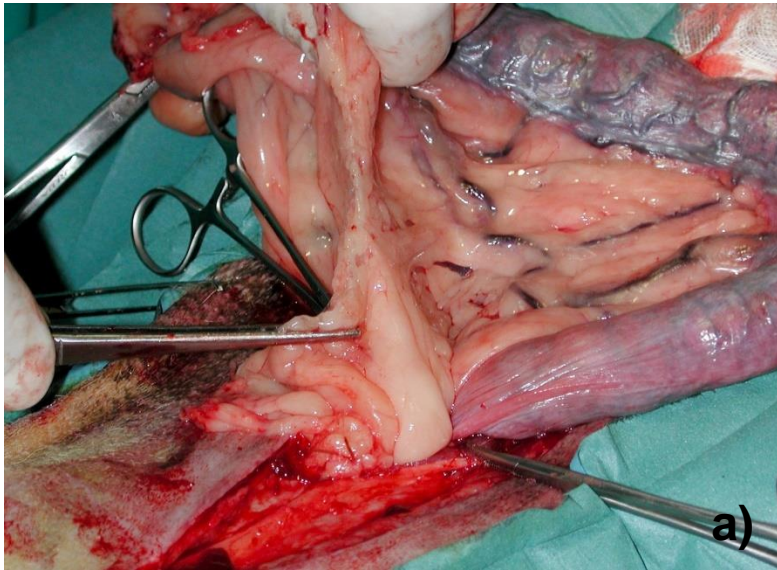


Tecnica Chirurgica OVI

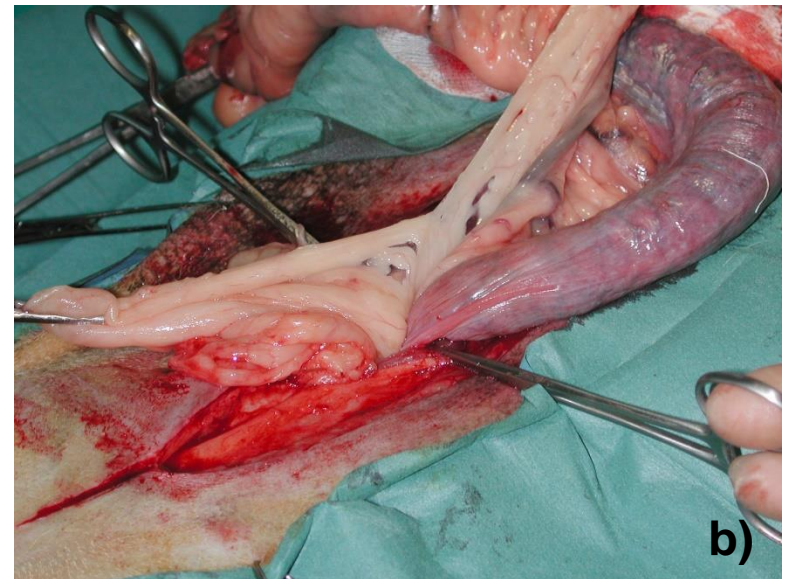


5. Legatura vasi ovarici

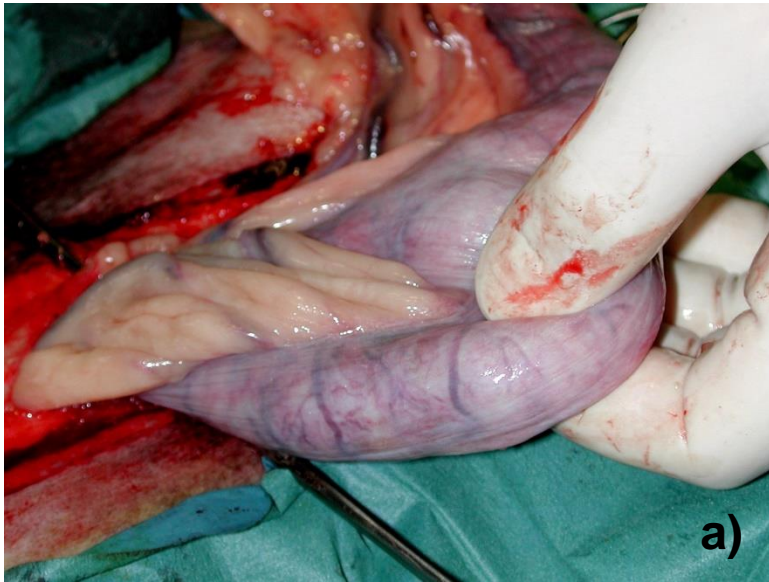
Tecnica Chirurgica OVI



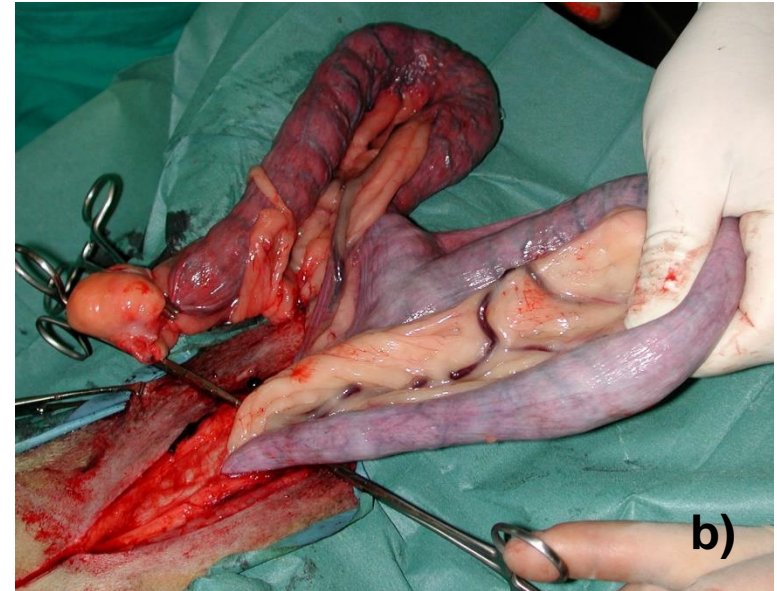
6. Rottura per strappamento del legamento largo



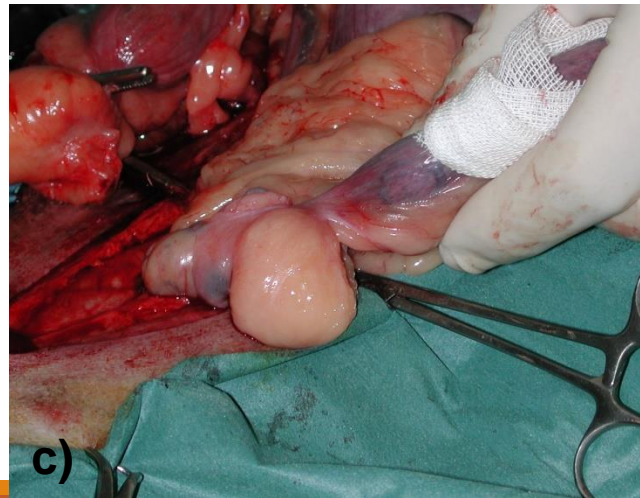
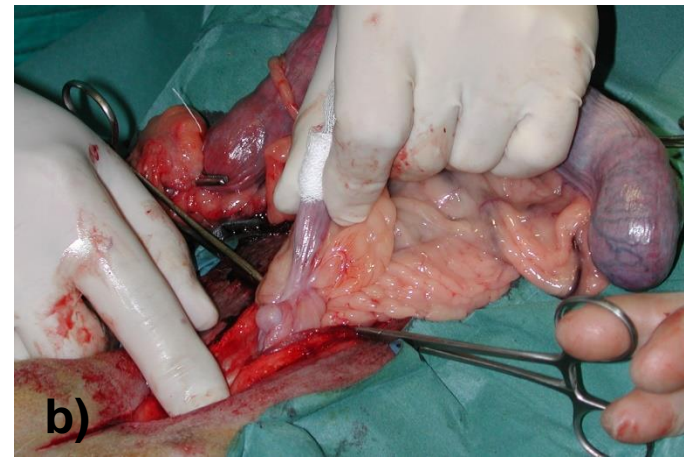
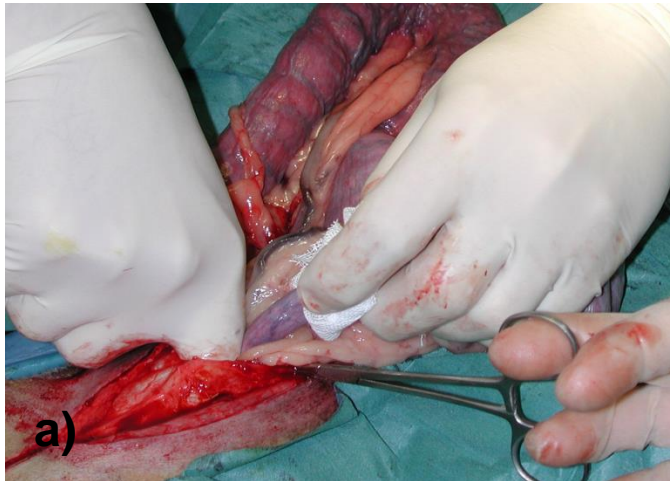
Tecnica Chirurgica OVI



7. Esteriorizzazione del secondo corno uterino

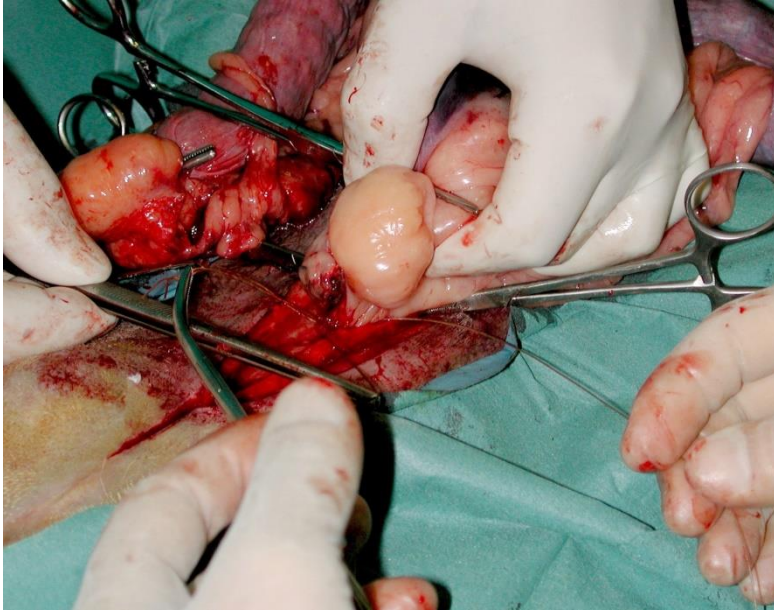


Tecnica Chirurgica Ovh



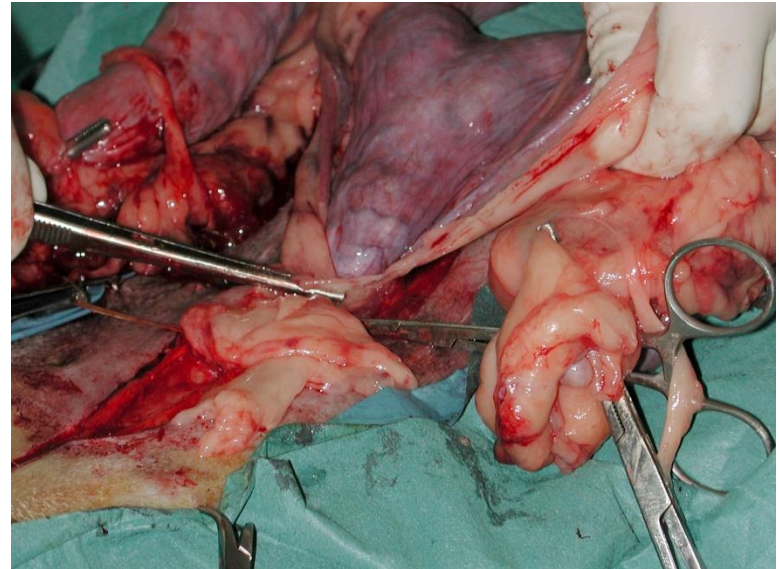
8. Esteriorizzazione del secondo ovaio dopo rottura del legamento sospensore

Tecnica Chirurgica OVI

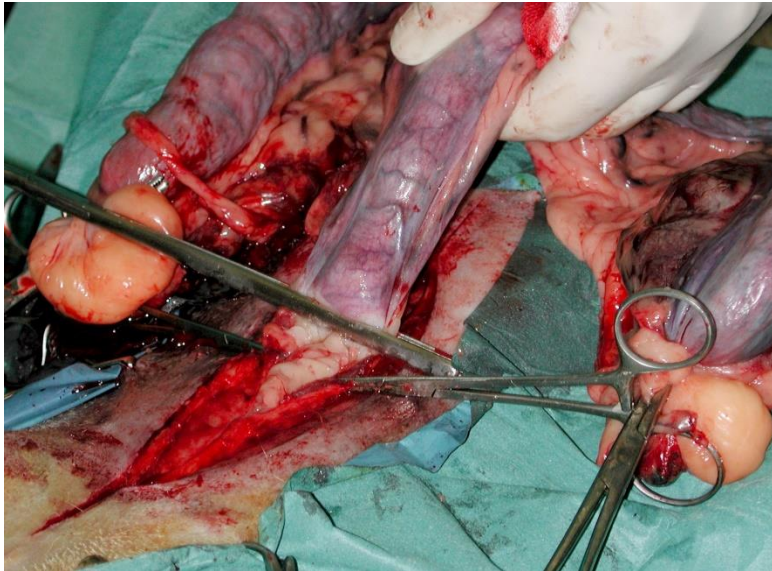


9. Legatura vasi ovarici

10. Strappamento del legamento largo

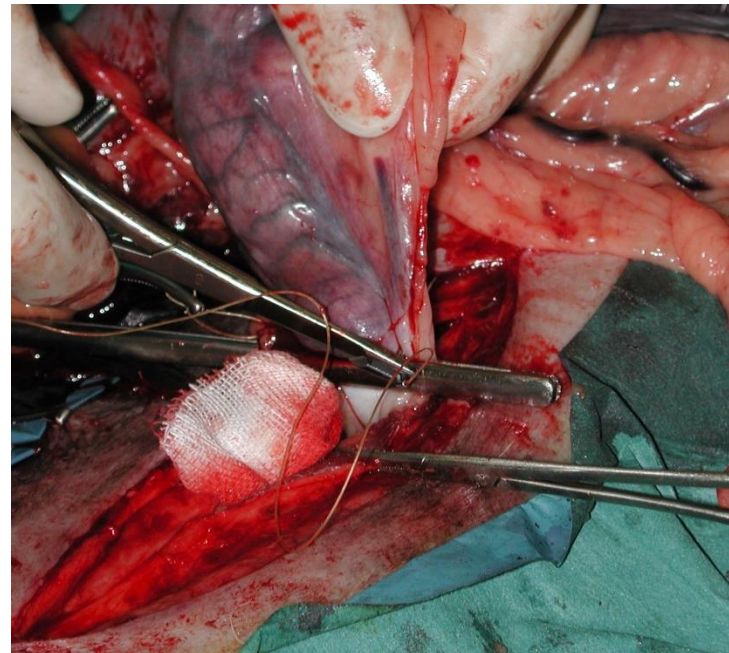


Tecnica Chirurgica Ovh

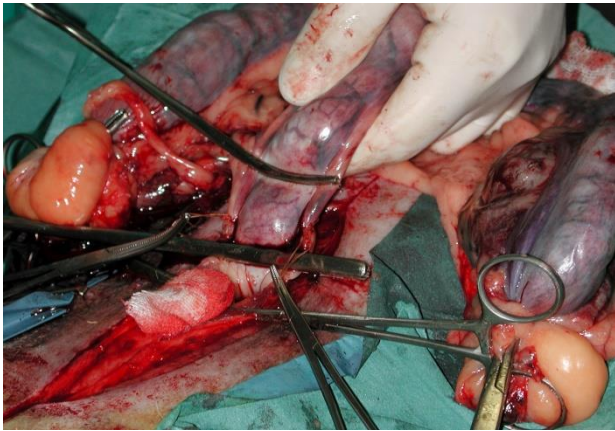


11. Esteriorizzazione della cervice e clampaggio dei vasi con enterostato

12. Allacciatura vasi uterini

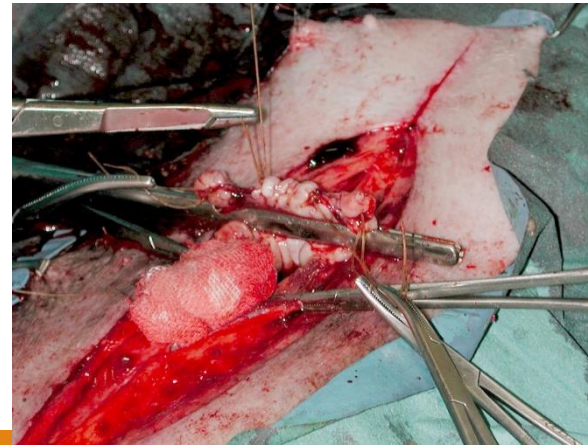
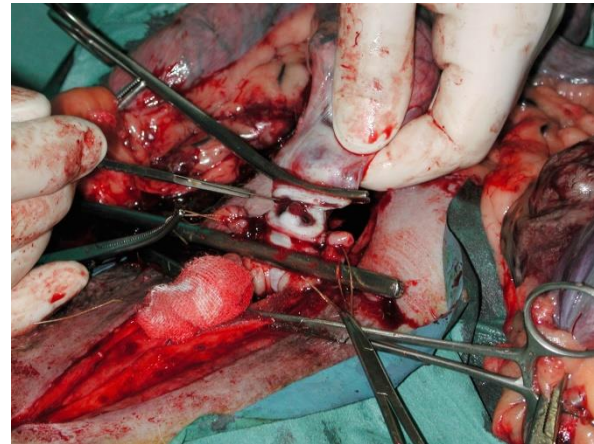


Tecnica Chirurgica OVI

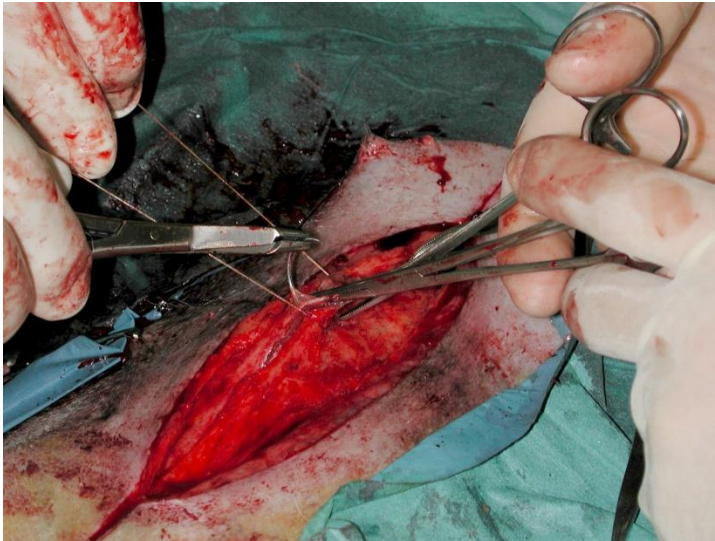


13. Delimitazione della cervice con pinza emostatica per prevenire la fuoriuscita di materiale inquinante

14. Resezione e sutura continua introflettente della cervice



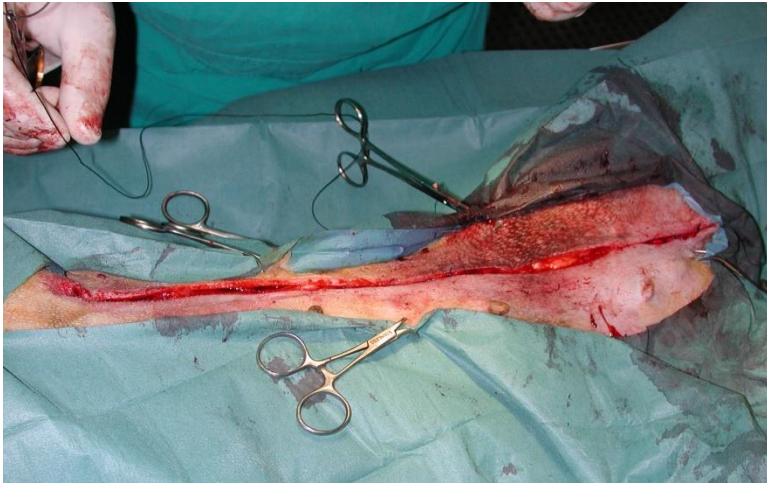
Tecnica Chirurgica OVI



15. Sutura continua incavigliata di peritoneo e fascia



Tecnica Chirurgica OVI



16. Sutura continua del sottocute*

17. Sutura della cute con punti staccati a U orizzontali*



* In tale soggetto è stata eseguita contestualmente anche una mastectomia regionale

2. Medica

Ipotizzabile solo in alcuni casi:

1. Cagna atta alla riproduzione
2. Soggetto di pregio
3. Assenza di compromissione sistemica
4. Forma aperta (presenza di scolo persistente)
5. Piometre chiuse molto recenti, con scarsa raccolta
6. In caso di risoluzione, è importante far accoppiare la cagna al calore successivo, con maschio di provata fertilità

Uso di ecbolici (PGF₂ α o analoghi)

- ❑ La somministrazione di PGF₂ α va fatta dopo aver valutato il livello di P₄ (superiore a 2 ng/ml)
- ❑ Il miglioramento clinico si manifesta mediamente dopo 48 ore dall'inizio del trattamento
- ❑ Monitoraggio ecografico dell'utero
- ❑ Posologia (PGF₂ α): 100-250 mg/kg s.c. 2-3 volte al giorno per 5-7 gg; gli analoghi richiedono dosaggi inferiori

Effetti collaterali della $\text{PGF2}\alpha$ ed analoghi

Sistemici, conseguenti a stimolazione della muscolatura liscia:

- debolezza
- scialorrea
- polipnea (broncospasmo)
- tachicardia
- vomito
- diarrea

Compaiono dopo pochi minuti e regrediscono nell'arco di un'ora
L'intensità diminuisce col progredire della terapia

Antagonisti recettoriali del P₄

- ❑ Attualmente è disponibile l'aglepristone, registrato per la cagna come farmaco abortivo (Alizin[®], 10 mg/kg pari a 1 ml/3 kg p.c. da ripetere dopo 24 ore)
- ❑ Alcuni studi mostrano una buona efficacia nel trattamento della piometra aperta o chiusa con un numero di somministrazioni superiori, associate o meno ad analoghi della PGF₂ α
- ❑ Occorre effettuare sempre il monitoraggio ecografico dell'utero
- ❑ L'aglepristone presenta attività antigluccocorticoide; inoltre può dare effetti collaterali, come anoressia, eccitazione, depressione, vomito, diarrea, infiammazione locale nel punto di inoculo





VALENTINI ABIGAIL, ID:GRAVIDANZA

09 SET 2015 13:38



PEDIATRIA
SC3123 Generale

B	RIS-A	G	CFM F	5.0 MHz	G	PW F	5.0 MHz	G	—
TEI	D 91 mm	XV/M C1/-	PRF 990 Hz	FP 2	PRF 1.5 kHz	FP 50 Hz			
	PRC 10/0/2/1	PRS 6	PRC M/2	PRS 6	PRC 6/0				
	SV 3/51mm	θ 0°							

