

# **Complesso Iperplasia Cistica Endometriale-Piometra nella Cagna**



**Luisa Valentini**

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

# Definizione

Il complesso Iperplasia Cistica Endometriale-Piometra (ICE-P) è una patologia uterina della cagna adulta ciclica, caratterizzata dalla raccolta di essudato infiammatorio nell'utero e associata a sintomi clinici e patologici variabili

- L'ICE è indotta dall'esposizione ripetuta dell'endometrio al  $P_4$
- La peculiarità del diestro molto lungo (circa 2-3 mesi) predispone la cagna all'ICE
- L'iperplasia endometriale ormono-indotta regredisce durante l'anestro



## Fattori predisponenti

- età
- intervallo interestrile breve
- nulliparità, o molto tempo dall'ultimo parto

## Attività degli **estrogeni**

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

## Attività del **progesterone**

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

# Patogenesi

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

## Piometra

- endometrite P<sub>4</sub>-mediata (insorge sempre durante il diestro)
- **ICE lesione primaria** in molti casi, ma non sempre
- **Infezione batterica sempre secondaria** con germi opportunisti di origine vaginale

## Metrite

- patologia dell'immediato postpartum (P<sub>4</sub> ai livelli basali)
- Infezione batterica primaria (spesso a seguito di ritenzione di feto/i o di invogli fetali)
- **fattore predisponente: inerzia uterina primaria**

- ❑ L'ICE è indotta dall'esposizione ripetuta dell'endometrio al P<sub>4</sub>
- ❑ 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 per assenza di attività riproduttiva
- ❑ L'iperplasia endometriale ormono-indotta regredisce fisiologicamente durante l'anestro

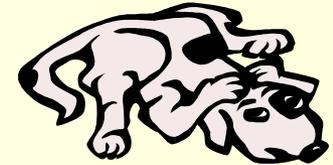


## Fattori predisponenti

- 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 PMN nel lume uterino



## □ Il **progesterone** determina:

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

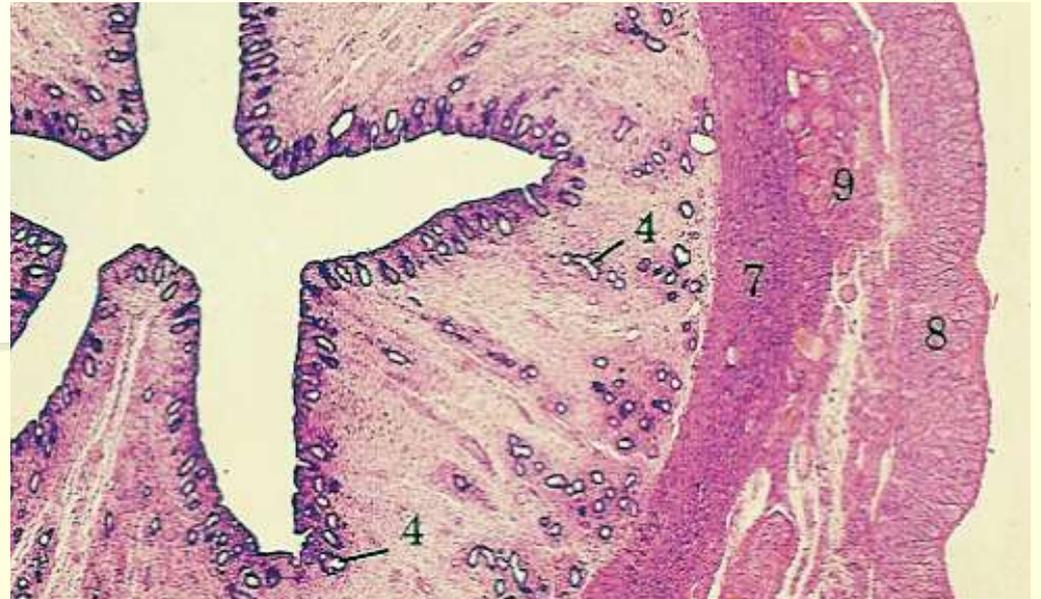
**Cagna: corno uterino - anestro.**

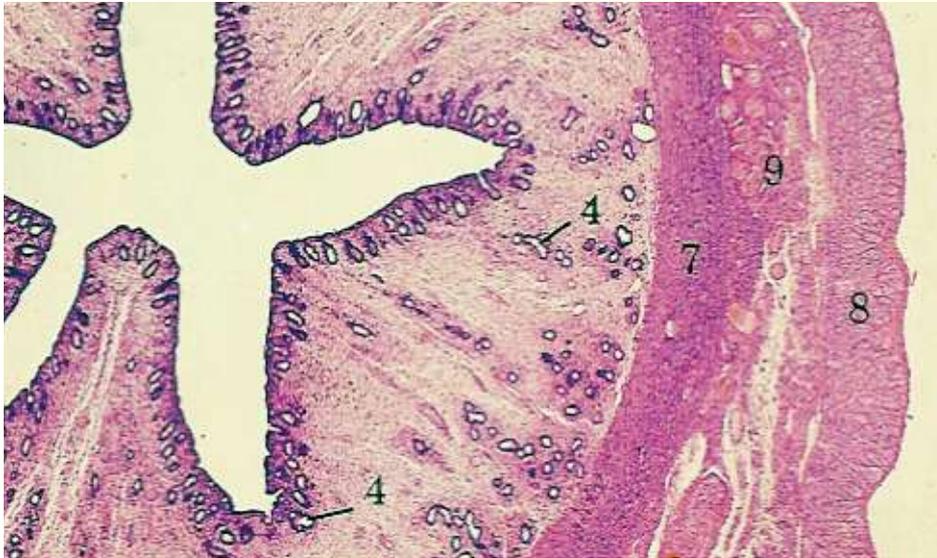
L'endometrio è sottile e le ghiandole sono scarse



**Cagna: corno uterino - proestro.**

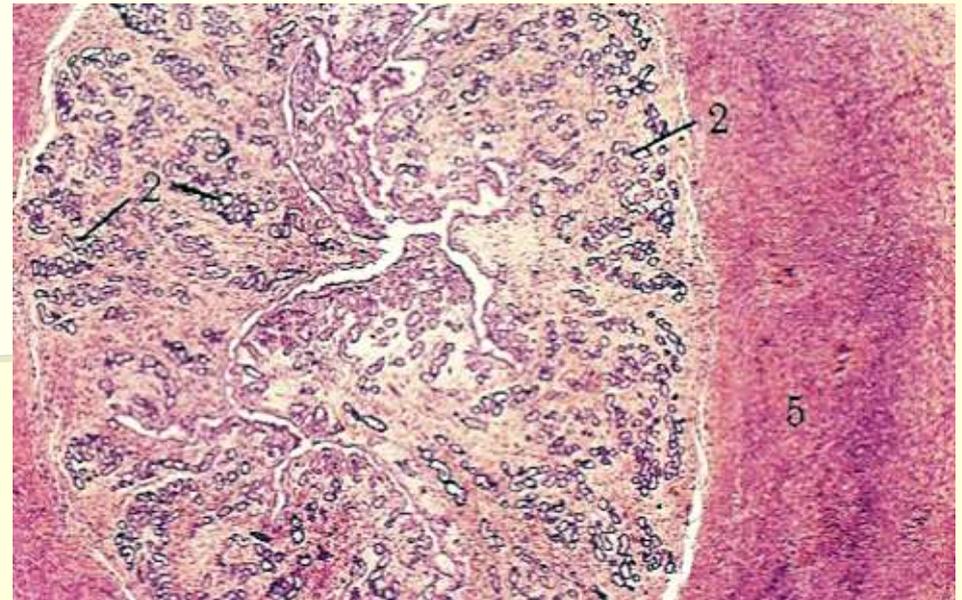
Sotto l'azione degli estrogeni, l'endometrio si ispessisce e le ghiandole sono più sviluppate





**Cagna: corno uterino - proestro.** Sotto l'azione degli estrogeni, l'endometrio si ispessisce e le ghiandole sono più sviluppate

**Cagna: corno uterino - diestro.** 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 ed aumento dell'attività secretoria delle ghiandole endometriali
- L'attività dei progestinici è amplificata se l'endometrio è stato previamente esposto agli estrogeni



Gli estrogeni inducono aumento dei recettori per il P<sub>4</sub>?

- 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

- ❑ 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
- ❑ In presenza di ICE, l'infezione secondaria si determina quando non vi è il ripristino della sterilità prima che si avvii la fase luteale
- ❑ Recenti riscontri, tuttavia, indicano che la piometra può insorgere senza che vi sia ICE

# Infezione batterica secondaria

- I batteri aerobi sono quelli isolati più frequentemente (85% dei casi) e sono quelli normalmente presenti in vagina
- Il batterio più isolato nell'ICE-P è il Gram - **Escherichia coli**
- E. coli presenta una endotossina lipopolisaccaridica nella membrana cellulare, biologicamente attiva, che viene liberata dopo la morte del batterio

# Infezione batterica secondaria

- ❑ L'endotossina viene rilasciata in seguito a crescita batterica o a distruzione della parete batterica
- ❑ Negli animali sani, piccole quantità di endotossina vengono assorbite dalla flora intestinale e trasportate nel sistema reticoloendoteliale del fegato, dove vengono eliminate
- ❑ Se la quantità di endotossina supera la clearance del fegato, si osservano effetti sistemici: stimolazione del sistema immunitario, diarrea emorragica e vomito, cambiamenti emodinamici fino allo shock endotossico

# 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 interestradi lunghi (razze ancestrali) sono meno predisposte, quelle che spesso hanno intervalli interestradi 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 pseudogavidanza non è un fattore predisponente!**

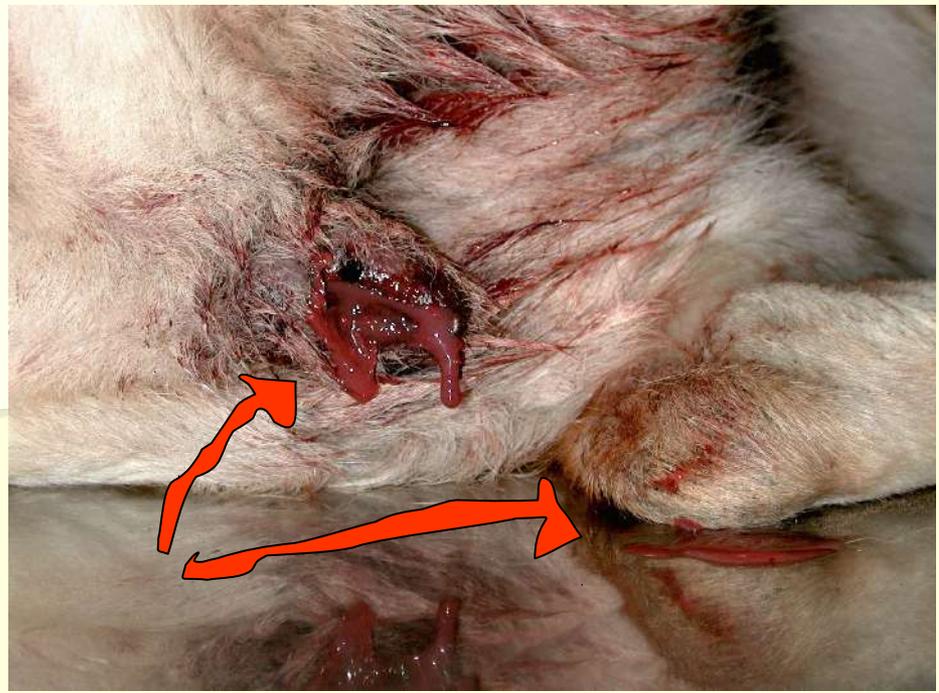
La sintomatologia varia in funzione dello stato funzionale della cervice

### 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

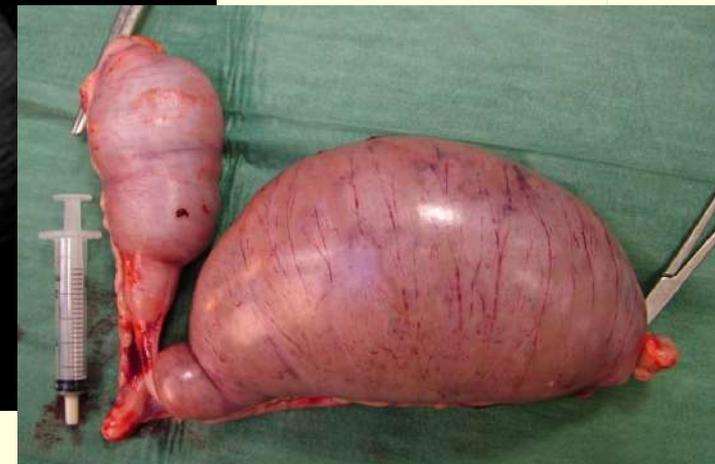
# Riscontri ecografici



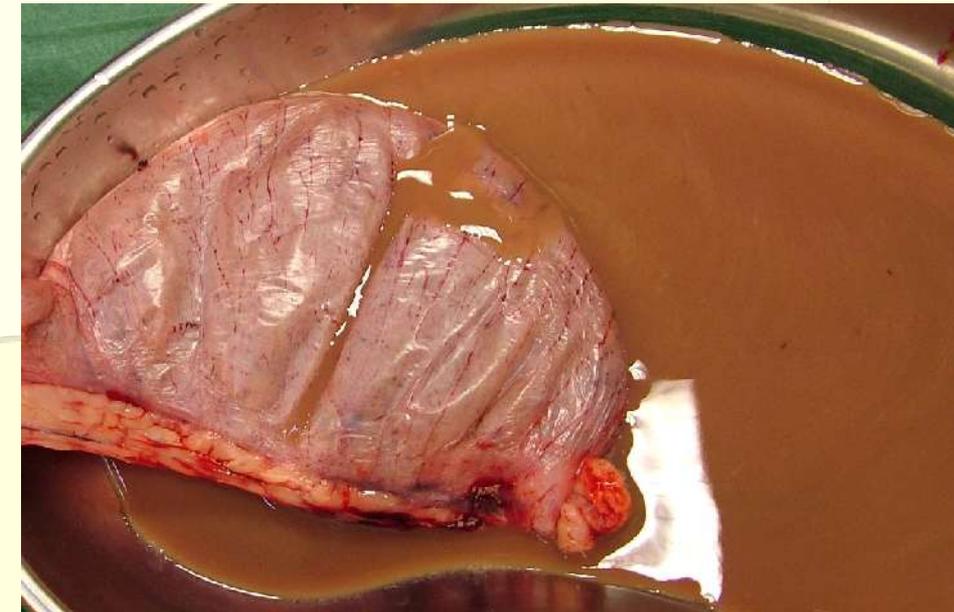
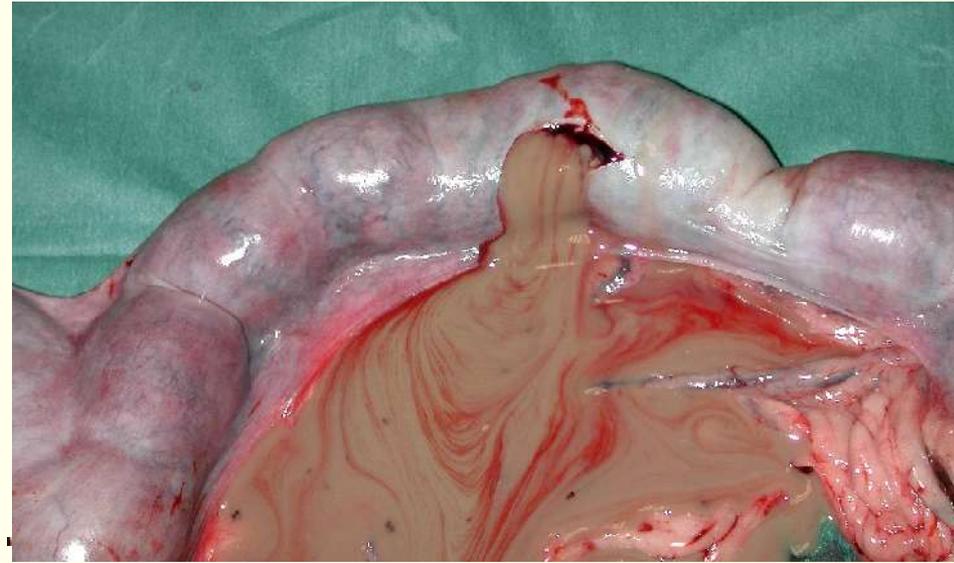
# Riscontri ecografici



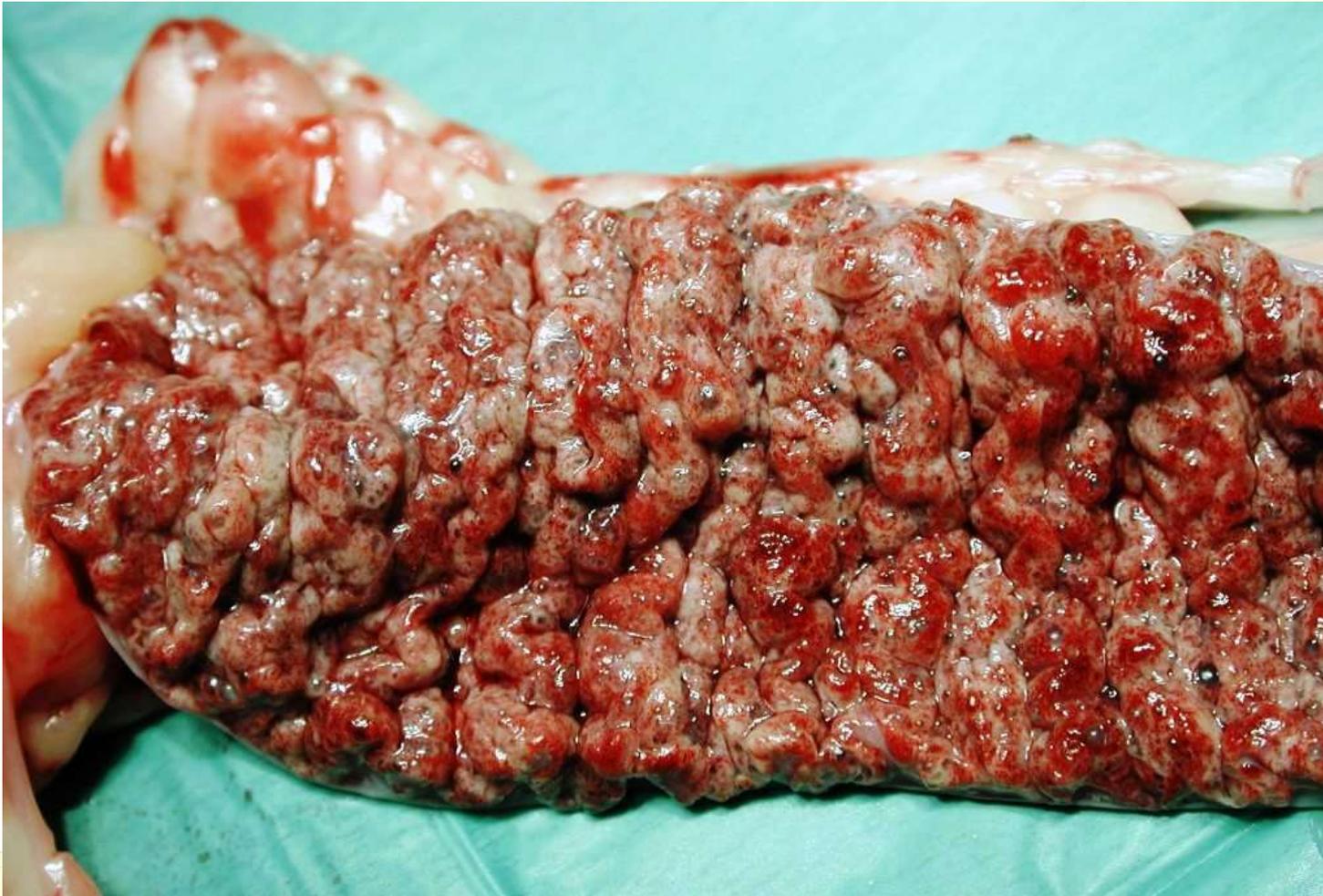
Piometra chiusa



## Riscontri anatomo-patologici

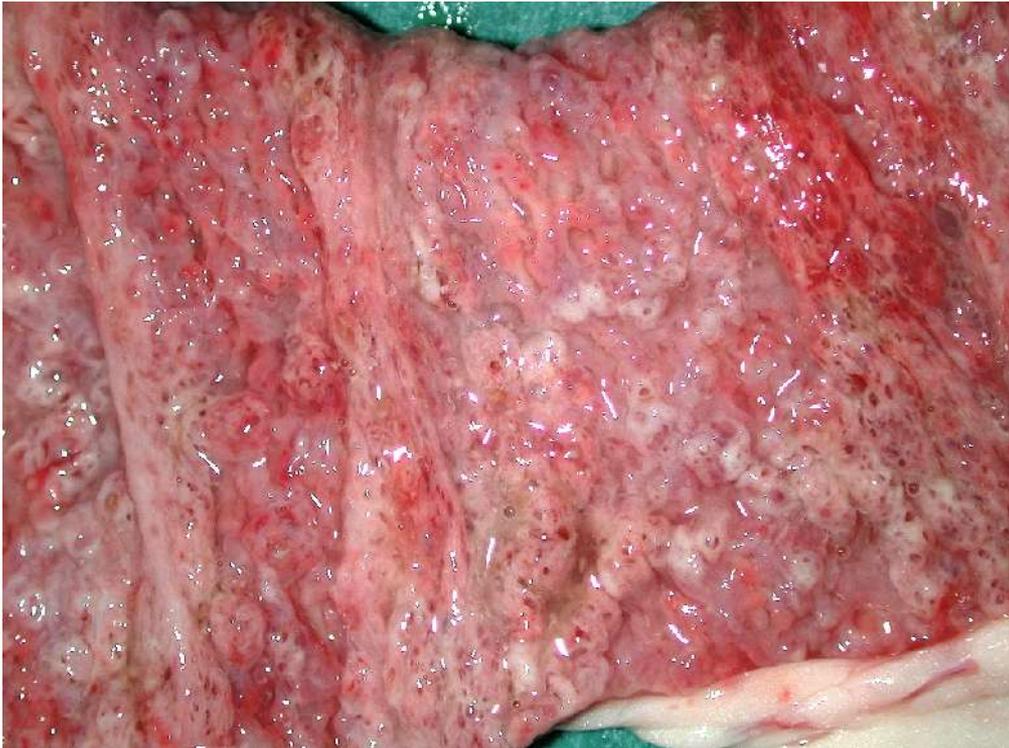


**Piometre chiuse: essudato**



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

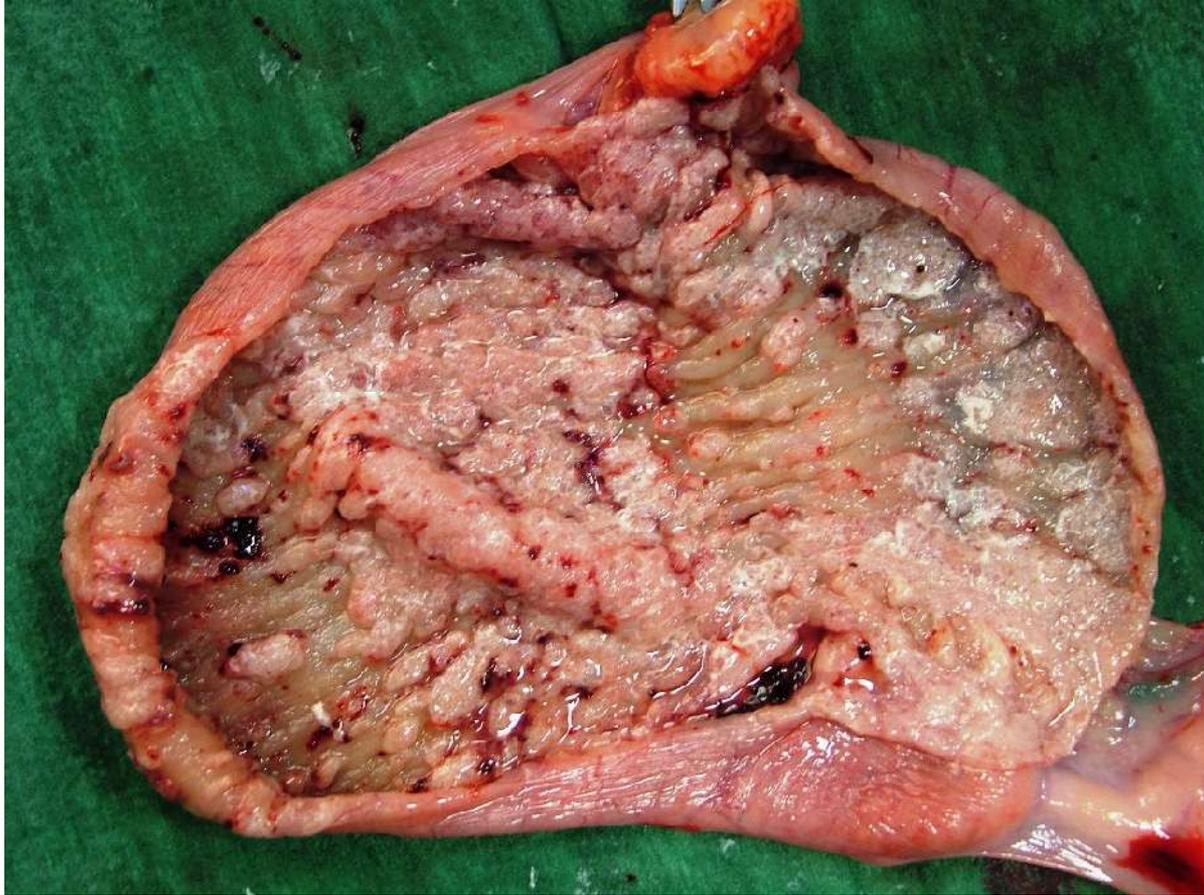
## Riscontri anatomo-patologici



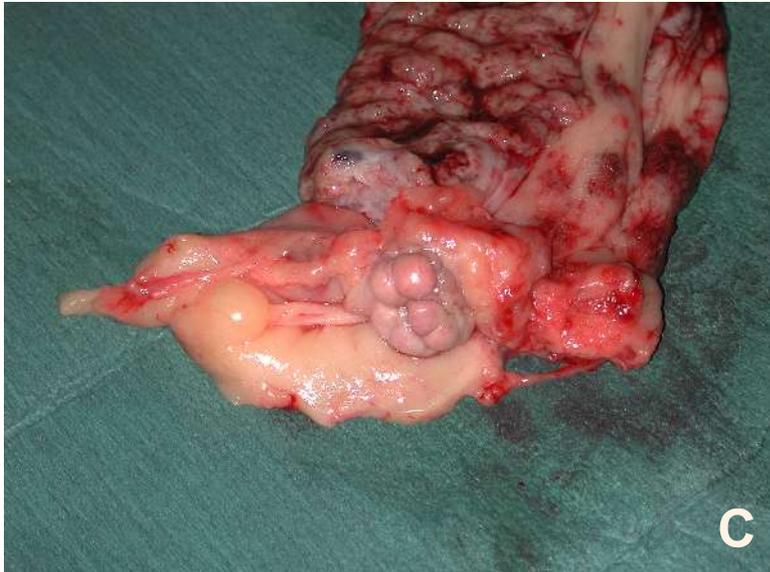
Piometra chiusa (dettaglio): ICE associata a endometrite acuta, superficie endometriale irregolare con aree ulcerate ed emorragiche, congestione, edema



Ovaio con corpi lutei sviluppati

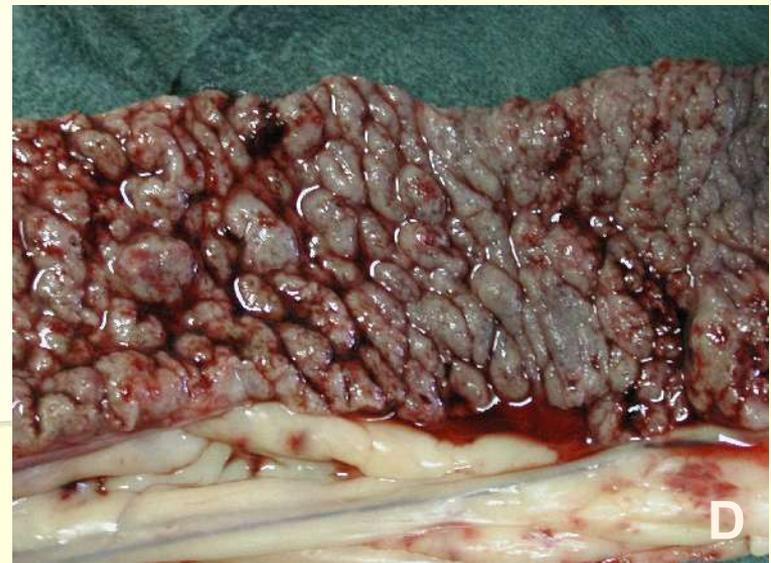


Piometra chiusa: endometrio atrofico con evidenti aree disepitelizzate, emorragie



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 ovariosterectomia 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

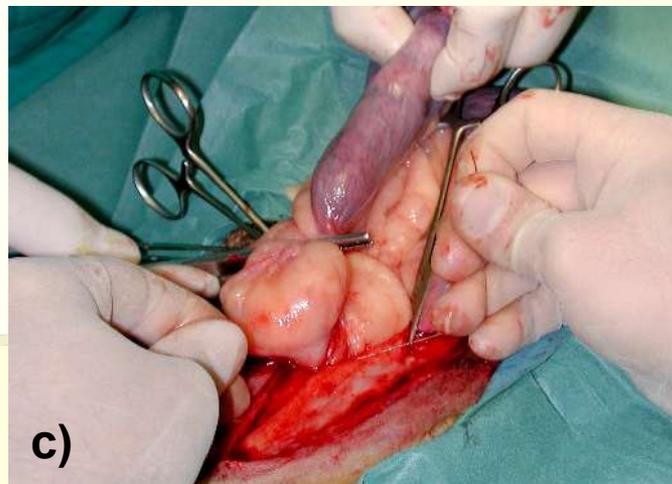
3. Rottura legamento sospensore ovarico tramite digitoclasia



4. Esteriorizzazione primo ovaio

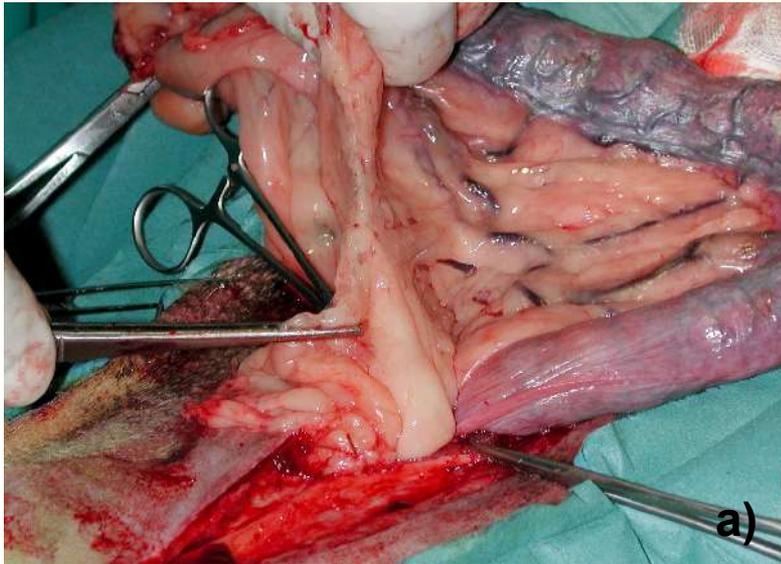


# Tecnica Chirurgica OVI

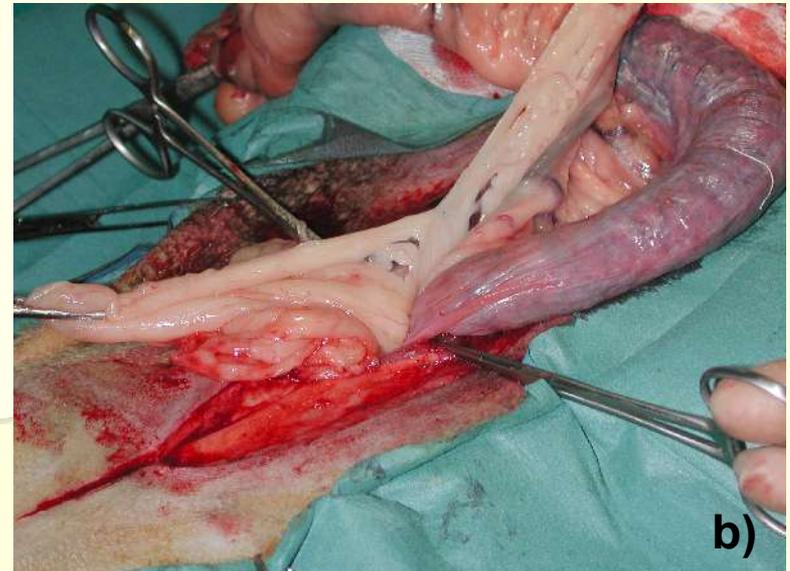


5. Legatura vasi ovarici

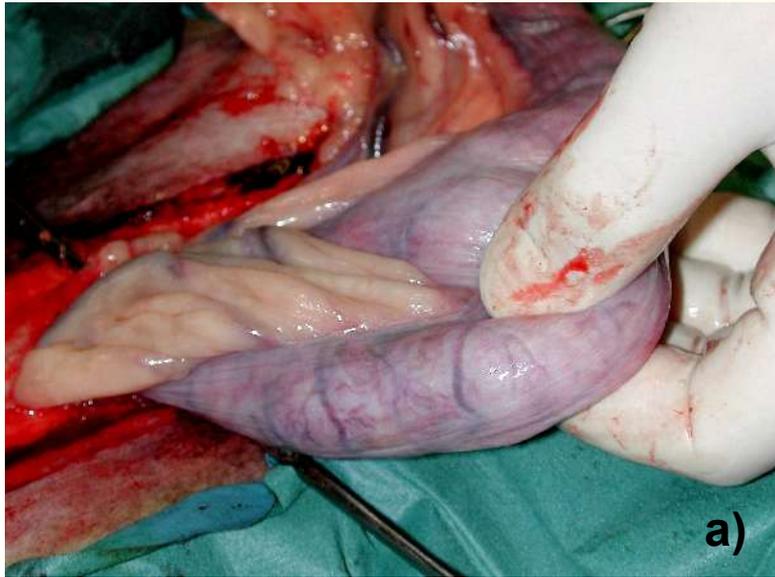
# Tecnica Chirurgica OVI



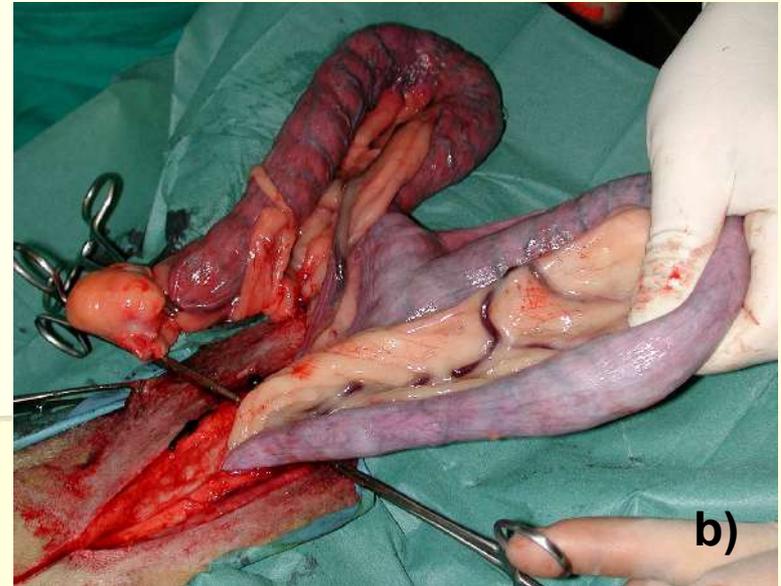
6. Rottura per strappamento del legamento largo



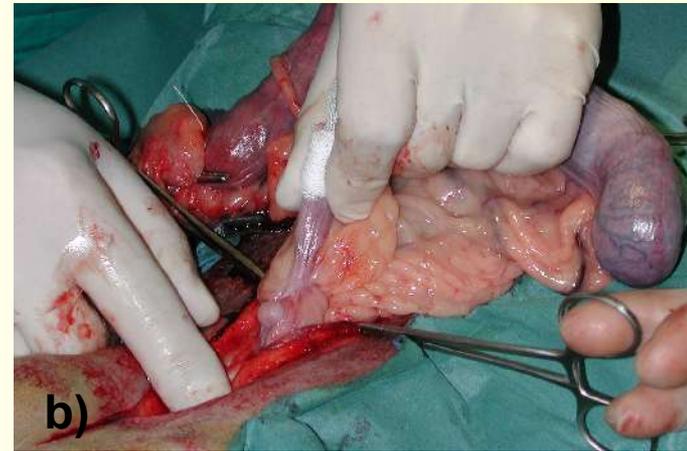
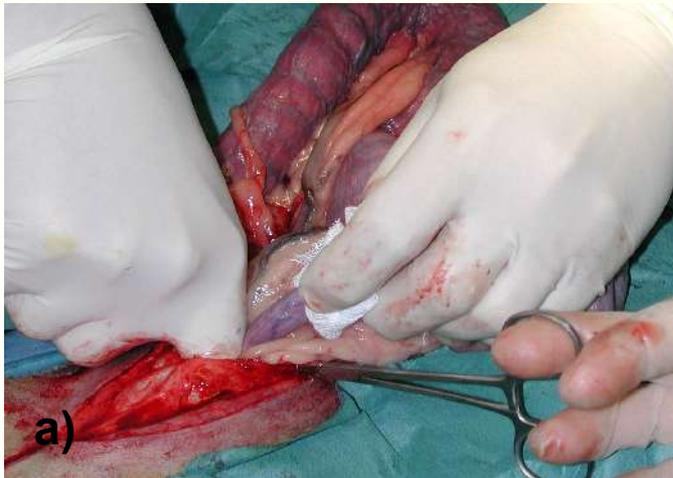
# Tecnica Chirurgica OVI



7. Esteriorizzazione del secondo corno uterino

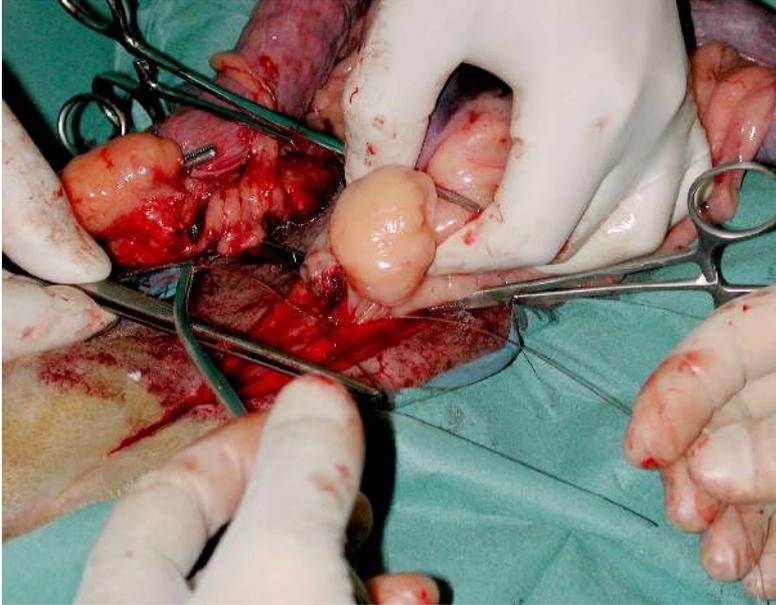


# Tecnica Chirurgica Ovch



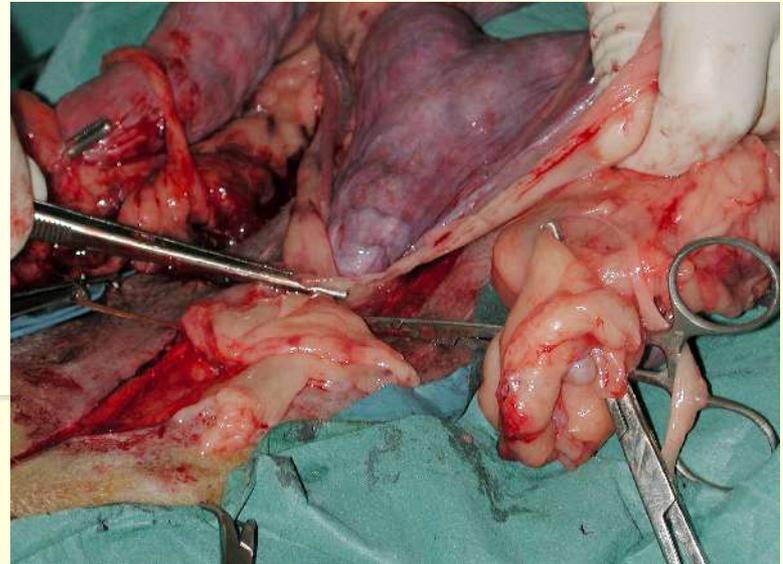
**8. Esteriorizzazione del secondo ovaio dopo rottura del legamento sospensore**

# Tecnica Chirurgica OVI

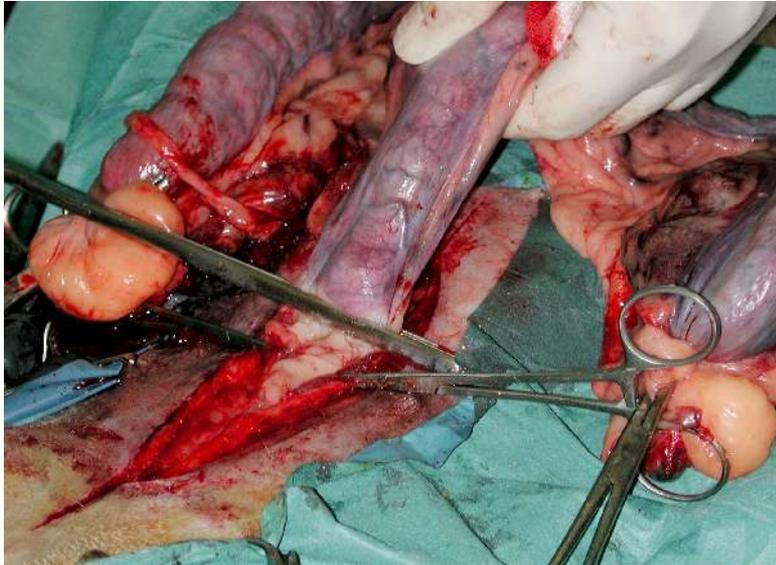


9. Legatura vasi ovarici

10. Strappamento del legamento largo

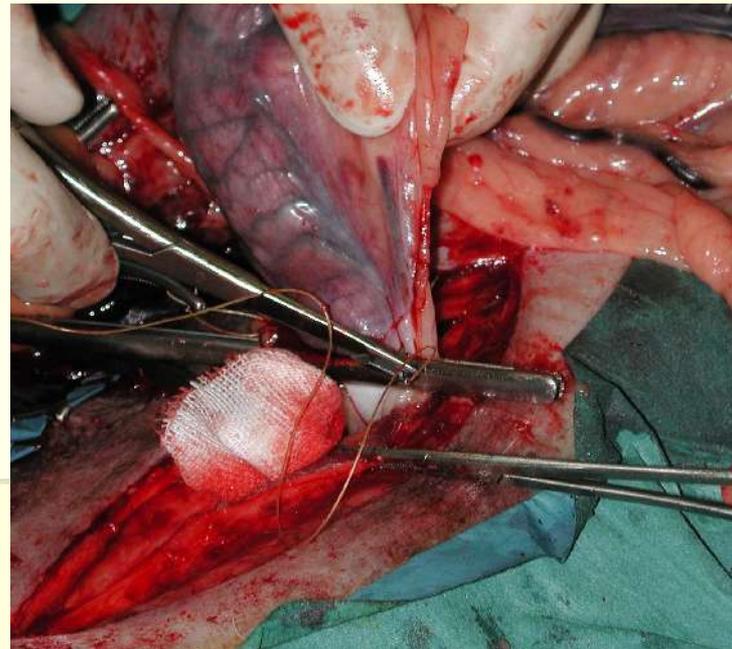


# Tecnica Chirurgica Ovh

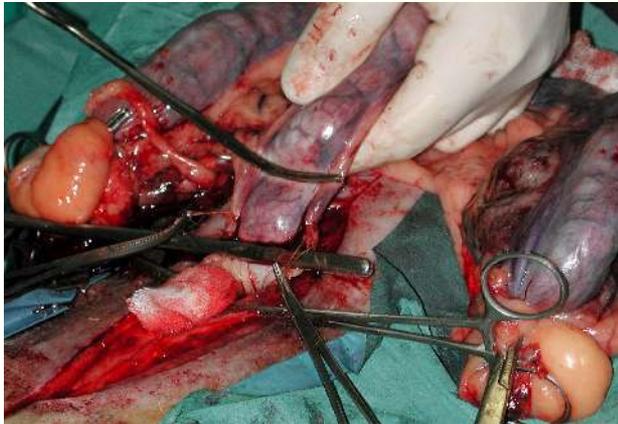


**11. Esteriorizzazione della cervice e clampaggio dei vasi con enterostato**

**12. Allacciatura vasi uterini**

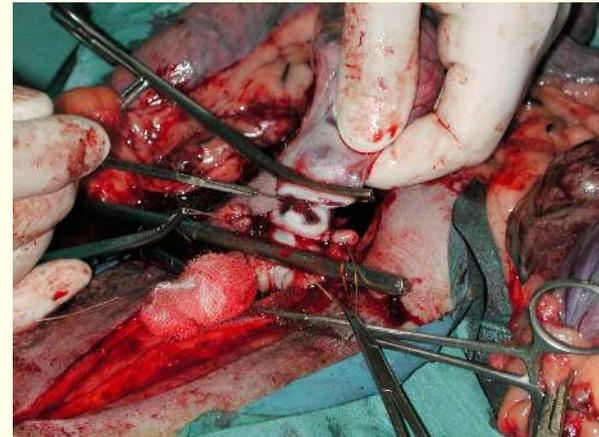


## Tecnica Chirurgica OVI

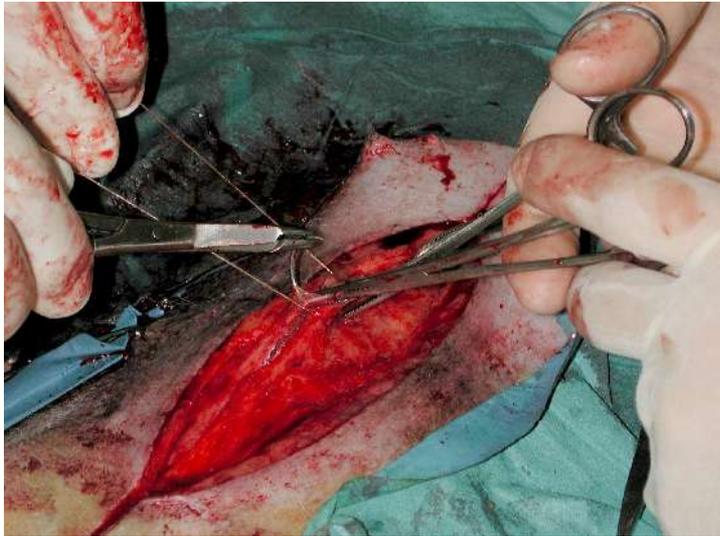


13. Delimitazione della cervice con pinza emostatica per prevenire la fuoriuscita di materiale inquinante

14. Resezione e sutura continua introflettente della cervice



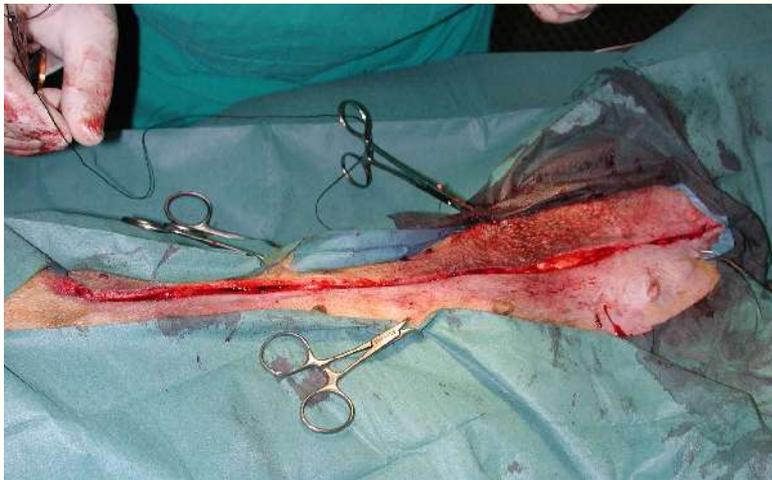
# Tecnica Chirurgica OVI



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 (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ o analoghi)

- ❑ La somministrazione di PGF<sub>2</sub> $\alpha$  va fatta dopo aver valutato il livello di P<sub>4</sub> (superiore a 2 ng/ml)
- ❑ Il miglioramento clinico si manifesta mediamente dopo 48 ore dall'inizio del trattamento
- ❑ Monitoraggio ecografico dell'utero
- ❑ Posologia (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ): 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 P<sub>4</sub>

- ❑ Attualmente è disponibile l'aglepristone, registrato per la cagna come farmaco abortivo (Alizin<sup>®</sup>, 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 PGF<sub>2α</sub>
- ❑ 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