

L'importanza delle biopsie endometriali nella cavalla

Contesto clinico

Nell'allevamento professionale del cavallo così come nell'allevamento amatoriale, l'esame della salute riproduttiva delle cavalle ha un ruolo fondamentale.

In particolare, per le cavalle con noti disturbi della riproduzione, ottenere un quadro diagnostico completo è utile per una valutazione realistica del potenziale successo dell'allevamento.

Inoltre, p.es. nel caso di embriotransfer, solo le cavalle sane dal punto di vista riproduttivo possono essere dotate di un ambiente uterino adeguato per il concepimento.

La valutazione degli esiti rilevanti per la fertilità viene sempre effettuata nell'ambito di una analisi generale clinico-ginecologica e viene eventualmente integrata da esami batteriologici, endocrinologici e istopatologici. Va segnalato che, anche se singoli risultati possono fornire importanti indicazioni sulle possibili ginecopatie, è possibile stabilire una prognosi affidabile di fertilità solo sommando i diversi esiti dell'esame generale. Informazioni importanti a livello **anamnestico** comprendono informazioni generali (p.es. età, utilizzo dell'animale) e dettagliate (p.es. vergine, multipara, vuota, numero dei parti portati a termine, infestazioni, andamento del ciclo) sulla cavalla.

L'**esame clinico-ginecologico** comprende l'esame dei genitali esterni ed interni per mezzo di ispezione, palpazione, ecografia ed endoscopia. Le alterazioni dei genitali esterni comprendono per esempio cambiamenti di disposizione delle labbra (chiusura difettosa della vulva) che possono favorire infiammazioni. Nelle cavalle con pneumo- o urovagina spesso è presente una vaginite cronica o cervicite che può essere causa di una ridotta fertilità.

L'esame ginecologico interno comprende p.es. i rapporti di grandezza, la simmetria di utero e ovaie così come la struttura ed il contenuto dell'utero.

L'esame è utile tra l'altro per la determinazione del momento del ciclo come anche per la diagnosi di presenza di neoformazioni ovariche – potenzialmente attive dal punto di vista endocrino.

Nel caso della diagnosi di megaovario le cause principali da considerare sono tumori e follicoli anovulatori persistenti. I tumori delle cellule della granulosa rappresentano il tumore ovarico più comune nella cavalla. Significativa è la potenziale attività endocrina delle cellule della granulosa, spesso associata a elevati livelli di **AMH** nel siero.

L'importanza delle biopsie endometriali

Anche se la diagnosi delle ginecopatie nella cavalla negli ultimi anni si è notevolmente affinata, alcune lesioni non rilevate all'esame palpatorio, endoscopico o ecografico possono essere determinate solo istopatologicamente.

L'esame delle biopsie endometriali è un metodo sicuro e a basso rischio, utile per completare le indagini cliniche dato che evidenzia lo stato funzionale attuale dell'endometrio così come sue alterazioni patologiche. A seconda dell'anamnesi può essere eseguito (prima della biopsia) anche un tampone uterino per un profilo microbiologico specifico per la riproduzione.

Su 4.568 tamponi pervenuti a Laboklin nel 2016, nel 78% dei casi è stato rilevato un germe non specifico mentre nel 22% dei casi sono stati rilevati germi patogeni: Streptococchi β -emolitici (18,4%), *Sc. equi subsp. zooepidemicus* (0,1%), *E. coli* emolitici (1,5%), *Klebsiella* sp. (1,1%), *Staphylococcus aureus* e *Staph. epidermidis* (0,7%) così come *Pseudomonas aeruginosa* (0,3%).

In base all'attività ciclica stagionale della cavalla si consigliano **2 momenti per il prelievo delle biopsie endometriali:**

- all'inizio della stagione riproduttiva, in marzo/aprile (controllo dello stato della funzione endometriale dopo l'anaestrosi invernale)

- alla fine della stagione riproduttiva, in settembre (in caso di mancato concepimento / riassorbimento precoce dopo inseminazione/copertura)

È possibile comunque eseguire il prelievo bioptico in ogni momento del ciclo e dell'anno.

L'unica controindicazione è una eventuale gravidanza della cavalla dato che sussisterebbe il rischio di aborto.



Fig. 1: Pinza da biopsia uterina (Eickemeyer)

Il **prelievo** dei campioni avviene tramite una pinza da biopsia uterina (fig. 1). A seconda dei risultati della visita clinico-ginecologica si procede con il prelievo:

- di almeno un campione, prelevato dal corpo dorsale dell'utero nella zona di transizione con le corna

oppure

- da diverse aree, campionate in base ai risultati endoscopici rilevanti

Le biopsie (fig. 2) dovrebbero essere grandi almeno 1,5x1,0x1,0 cm, prelevate sufficientemente in profondità e non provenire da una localizzazione vicino alla cervice dato che devono rappresentare l'intero endometrio. Subito dopo la raccolta, le biopsie devono essere poste in formalina tamponata al 10%.



Fig. 2: Biopsie endometriali (fissate in formalina)

In aggiunta ai campioni bioptici viene richiesto di compilare il **modulo di accompagnamento** con le informazioni anamnestiche della cavalla e gli esiti rilevanti della visita clinico-ginecologica (vedi sopra) per poter interpretare i risultati dell'esame istopatologico in un contesto clinico completo.

Istopatologia dell'endometrio e classificazione dei risultati

Tutti gli strati dell'endometrio vengono esaminati ricercando lesioni infiammatorie e degenerative così come alterazioni nella differenziazione.

Endometriti

Le endometriti catarrali acute permettono nella maggior parte dei casi una diagnosi clinica diretta grazie alla presenza di secreto; l'esame istologico fornisce tuttavia una diagnosi più precisa.

Al contrario, le infiammazioni subacute o croniche dominate da linfoplasmacellule (le c.d. endometriti secche), sono rilevabili esclusivamente tramite l'esame istopatologico.

Nel caso di endometriti non purulente, l'esame batteriologico è spesso negativo. In caso di infertilità con esiti clinici e batteriologici negativi non è quindi tuttavia da escludere una endometrite, che dovrebbe invece essere accertata mediante biopsie uterine.

Mentre l'endometrite acuta catarrale – a seconda del grado e dell'entità – è per lo più ben gestibile a livello terapeutico, l'endometrite secca non è sempre reversibile e quindi la prognosi è più cauta.

In alcune cavalle ("susceptible mares"), al contrario di quello che accade nelle „non susceptible mares“, si verificano, nonostante un adeguato trattamento, endometriti croniche recidivanti (per lo più dopo accoppiamenti / inseminazioni) che conducono, anche queste, ad una prognosi peggiore.

Endometriosi

L'endometriosi è una fibrosi perighiandolare e/o stromale che può colpire in vario grado singole o

multiple ghiandole (nidi) (fig. 3). In queste ghiandole si riconosce una modificazione morfologica dell'epitelio, associata ad un alterato modello di secrezione delle proteine endometriali con conseguente mancato approvvigionamento dell'embrione.

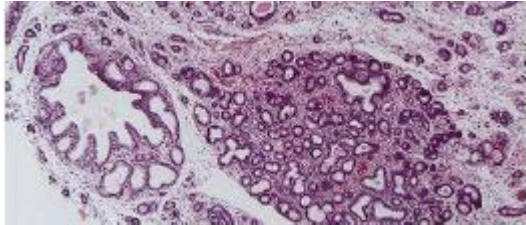


Fig. 3: Endometriosi, ghiandole a nidi cellulari

L'endometriosi è una malattia progressiva, si presenta più frequentemente con l'aumentare dell'età delle cavalle, indipendentemente dalla durata del loro uso come riproduttrici. Al momento non si conosce nessuna terapia per l'endometriosi.

Sospetti decisivi si possono già avere nel momento dell'anamnesi (vedi sopra): nel caso di cavalle di una certa età, rimaste vuote per due o più anni, la probabilità che sia presente una endometriosi è molto alta.

Alterazioni nella differenziazione dell'endometrio

Durante la fisiologica stagione riproduttiva, si possono differenziare tre forme di alterazione nella differenziazione dell'endometrio:

- 1) atrofia
- 2) differenziazione irregolare
- 3) differenziazione non uniforme

Le morfologie endometriali irregolari transitorie durante i "cicli di passaggio" in autunno e primavera sono da distinguere dalle differenziazioni patologiche.

Tutte e tre le forme patologiche di alterazione nella differenziazione dell'endometrio sono espressione di un disturbo dell'asse ormonale ipofisi-ovaio-endometrio, ma solo in alcuni casi può essere determinata una causa specifica (ad esempio un tumore delle cellule della granulosa attivo a livello

endocrino, terapie ormonali). Le alterazioni sono solo parzialmente reversibili (p.es. tramite ovariectomia, interruzione della terapia ormonale) e presentano una diversa prognosi a seconda della gravità della loro manifestazione e della possibilità di una terapia causale.

Angiopatie

Le malattie infiammatorie e degenerative dei vasi endometriali ematici e linfatici possono avere un effetto negativo sulla fertilità.

Le lesioni vascolari degenerative (angiosi) sono un reperto molto frequente che deve essere preso in considerazione in particolare in cavalle anziane con numerosi parti (fig. 4). Derivano per lo più da una progressiva modifica delle pareti dei vasi durante la gravidanza. Di conseguenza si possono avere ridotta perfusione dell'endometrio, linfangiectasia e lacune linfatiche così come cisti vascolari endometriali. A seconda delle loro dimensioni le cisti uterine possono essere rilevate alla palpazione, all'esame isteroscopico o ecografico. Dato che interferiscono con il preimpianto dell'embrione, sono rilevanti per la fertilità. Non sono comprese nella precedente classificazione ma vanno comprese nella valutazione generale. In alcuni casi la rimozione isteroscopica è possibile e utile.

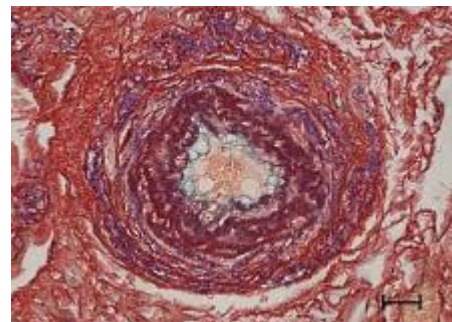


Fig. 4: Angiosclerosi di alto grado

Ulteriori esiti

Alcuni esempi di ulteriori e non frequenti esiti delle biopsie endometriali sono per esempio l'involuzione endometriale ritardata post partum oppure il quadro di idromucometra che però non sono incluse nella classificazione secondo Kenney e Doig (1986).

La classificazione dei risultati bioptici

Kenney e Doig (1986) hanno sviluppato uno schema di classificazione prognosticamente rilevante. Una modifica fu pubblicata da Schoon e colleghi (Schoon et al., Pferdeheilkunde 8, 1992, S. 355-362).

I periodi di riposo riproduttivo, le endometriti di grado variabile, le endometriosi e le lacune linfatiche così come le atrofie endometriali nel corso della fisiologica stagione riproduttiva, costituiscono i principi istologici per una dichiarazione statistica sulla prognosi di fertilità. A seconda del numero dei risultati rilevanti abbiamo queste categorie:

Categoria I - tasso di concepimento 80-90%

Categoria IIa - tasso di concepimento 50-80%

Categoria IIb - tasso di concepimento 10-50%

Categoria III - tasso di concepimento <10%

Le percentuali indicano la probabilità statistica che la cavalla concepisca e partorisca un puledro vitale.

Nelle conclusioni del referto viene poi segnalata l'importanza di esami collaterali rilevanti per valutare la fertilità.

Importante, per l'ulteriore interpretazione della prognosi di fertilità, è la distinzione delle lesioni in reversibili e irreversibili: tra le lesioni (per lo più) reversibili dell'endometrio abbiamo p.es. le erronee differenziazioni endometriali e le endometriti, la cui prognosi migliora significativamente dopo una terapia efficace. Sensata è eventualmente una biopsia di controllo per monitorare il successo del trattamento. Dall'altra parte abbiamo l'endometriosi, lesione irreversibile e più frequente con l'avanzare dell'età, che non è curabile. In linea di principio va osservato che vi sono anche altre cause di infertilità (p.es. salpingiti, condizioni di allevamento, endocrinopatie) non osservabili/escludibili da un esame bioptico.

Conclusioni

Riassumendo, va sottolineato che l'esame istopatologico delle biopsie endometriali delle cavalle, in concomitanza con esami clinico-ginecologici complementari, costituisce uno strumento diagnostico sicuro, semplice e significativo per la refertazione di una prognosi di fertilità ricca di sfaccettature.



Dott.ssa Kathrin Jäger

Medico veterinario specialista per la patologia

LABOKLIN GmbH & Co. KG