

La ritenzione di placenta

La ritenzione di placenta (RP) è una malattia metabolica, o dismetabolia, che può colpire tutti i ruminanti da latte. È utile, perché agevola l'aggiornamento professionale del veterinario, sapere che in inglese viene denominata *Retained Fetal Membranes* (RFM). Questa malattia mette in forte difficoltà gli scienziati, i veterinari e gli allevatori perché rappresenta un fattore di rischio importante per le altre malattie metaboliche, per la fertilità e per la produzione del latte, perché è tipicamente a eziologia plurifattoriale e perché la sua definizione non è universalmente condivisa. Si definisce RFM il caso in cui, nella specie bovina, la placenta non viene espulsa in un determinato momento dopo il parto. La controversia sta proprio nel definire questo periodo: 8-12-24-36-48 ore? Numerosi studi convergono nel definire RP "una placenta non espulsa dopo le 12 o 24 ore" anche se un range così ampio non agevola il lavoro non solo degli epidemiologi, ma anche degli allevatori e dei veterinari che devono decidere quando definirla patologia e quindi intervenire. L'Autore ritiene che si debba convergere verso le 24 ore perché viene ritenuto un tempo di attesa ragionevole prima d'intervenire con le opportune terapie farmacologiche. Per RP è anche complesso definirne con certezza l'eziologia e la prevalenza oltre

Alessandro Fantini
Dairy Production
Medicine Specialist
Fantini Professional Advice srl
Anguillara Sabazia (Roma)

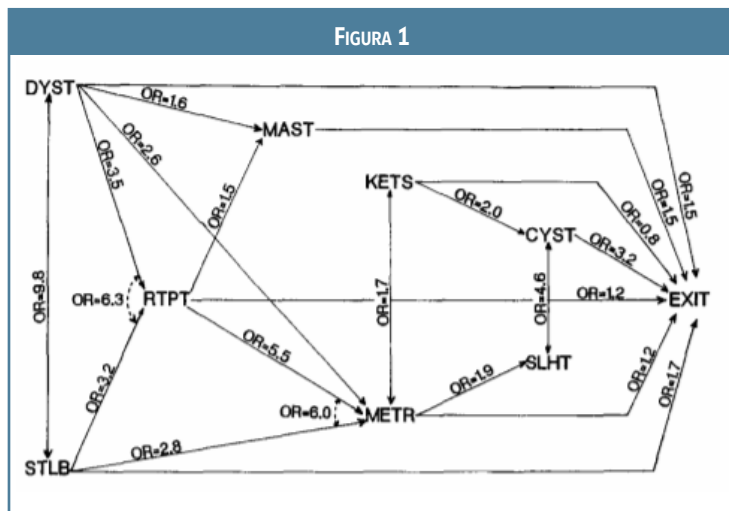
la quale dover intervenire sui fattori di rischio collettivi.

Fornire informazioni sulla prevalenza della mancata espulsione della placenta è veramente difficile. In Italia i dati sono frammentari e quelli pubblicati sulle riviste scientifiche molto discordanti, anche perché la diagnosi non è univoca. Un dato significativo è forse quello fornito dal *National Animal Health and Monitoring System* (NAHMS) dell'USDA che riportò per il 1996 negli USA una prevalenza della RFM del 7,8% (± 0.2). Si stima che una ritenzione di placenta costi circa 298 dollari, per cui questa malattia si colloca tra gli eventi patologici più costosi per una bovina da latte. La RFM è una patologia pericolosa perché rappresenta un fattore di rischio per altre patologie. Si riporta a titolo d'esempio il "path analysis model" di Pascal A. Oltenacu [1] relativo al modo in cui un evento o una patologia aumenta il rischio d'insorgenza (*Odd Ratio* o OR) di altri eventi in bovine primipare di razza Frisone svedese (figura 1).

In questa ricerca si evidenzia che la RFM aumenta l'OR di comparsa di chetosi di 1,7 volte, di mastite di 1,5, di metrite di 5,5 e di rimonta obbligatoria di 1,2. A sua volta la distocia e la natimortalità hanno un OR per la RFM rispettivamente di 7,8 e 6,7.

La ritenzione di placenta determina una perdita di latte del 4,1% al giorno nei primi 30 giorni di lattazione. In generale, questa malattia metabolica determina un'involutione uterina ritardata, un aumento dell'intervallo parto-primo servizio, un maggior numero di fecondazioni per gravidanza una riduzione del tasso di concepimento (- 4, - 10 %) e un allungamento dell'intervallo parto-concepimento (+ 6, +12 giorni). L'esperienza empirica degli allevatori e dei veterinari ci suggerisce che l'andamento della RP è molto stagionale. Alcuni autori suggeriscono che la massima prevalenza si ha da marzo ad agosto e che aumenta con il numero di lattazioni mentre la prevalenza non è influenzata dal livello produttivo.

FIGURA 1



LA PLACENTAZIONE NEI BOVINI E IL SUO DISTACCO

La placenta dei bovini è di tipo cotiledonare. I cotiledoni fetali avvolgono le caruncole uterine formando il placentoma. Questa connessione è facilitata dal collagene che avvolge i villi cotiledonari e funge da "colla". Il distacco fisiologico della placenta, subito dopo il parto, avviene per dissolvimento di questo collagene. Quando questo distacco non avviene entro poche ore dal parto si considera patologico. Il complesso fetoplacenta a fine gravidanza ha un suo fabbisogno nutritivo [2] di 0,82 Mcal di energia, 117 grammi di proteine, 10,2 grammi di calcio, 5,3 grammi di fosforo e 0,2 grammi di magnesio. Il progesterone (P4) è l'ormone dominante della gravidanza e raggiunge in questa fase un picco di poco meno di 8 ng/ml per scendere dal 240° giorno fino a 3-4 ng/ml. Il giorno prima del parto raggiunge livelli analiticamente non rilevabili. Al contrario, gli estrogeni durante la gravidanza hanno livelli molto bassi (20 pg/ml). Tra gli estrogeni l'ormone prevalente è l'estrone che da metà gravidanza sale a 300 pg/ml per poi crescere ulteriormente fino a 2000 pg/ml 7 giorni prima del parto. L'alterazione della concentrazione ematica di P4 già 30 giorni prima del parto è causata dal feto o meglio dal cortisolo fetale. Questo ormone stimola la placenta a produrre estrogeni utilizzando il progesterone come precursore. Gli estrogeni determinano la sovraregolazione dei geni dei recettori dell'ossitocina. La prostaglandina PGF2 α determina la contrazione del miometrio e la lisi del corpo luteo che a sua volta induce una riduzione della produzione di progesterone e la secrezione di relaxina. Questo ormone unitamente alla riduzione del P4 stimolano la lisi del collagene agendo sull'enzima collagenasi. Dalle 24 alle 36 ore prima del parto aumenta anche la prostaglandina PGF2 α con un picco al parto. Questo ormone causa luteolisi e inibizione della sintesi di uterina di P4. Anche la prolattina cresce nell'imminenza del parto. A testimonianza del forte stress che le bovine subiscono nel periparto è l'aumento del cortisolo materno che può raggiungere i 15-30 ng/ml il giorno del parto. Nelle bovine con RFM si nota una carenza di PGF2 α . Esiste un link importante tra sindrome ipocalcemia e RP probabilmente dovuta alla

ridotta contrattilità uterina. Il progesterone inibisce molte funzioni leucocitarie e questo per prevenire "rigetti" del feto. Gli estrogeni stimolano le risposte umorali ma inibiscono l'immunità. Anche la serotonina può avere un ruolo. Un alto livello di questo ormone, sia fetale che placentare, può avere un ruolo nel mantenimento di una corretta placentazione. La serotonina cala al parto [3].

EZIOLOGIA DELLA RITENZIONE DI PLACENTA

Esistono generici fattori di rischio per la RP, come una ridotta durata della gravidanza, l'aborto, la gemellarità, la distocia, il parto cesareo, le carenze di antiossidanti come il β -carotene, la vitamina E ed il selenio, la BVD e l'immunosoppressione del periparto che in alcune condizioni viene anche classificata come malattia metabolica. L'esatta patogenesi della ritenzione di placenta non è al momento conosciuta. Alcune "anomalie" come l'atonìa uterina, la necrosi e l'edema dei villi coriali, l'iperemia, la placentite, la cotiledonite e l'imaturità dei placentomi possono essere reclutate come fattori eziologici.

ATTIVAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA MATERNA CONTRO LE MEMBRANE FETALI

Il mantenimento della gravidanza richiede una soppressione della risposta immunitaria materna per evitare il rigetto del feto, come il riconoscimento immunologico materno delle molecole di classe I del complesso maggiore di istocompatibilità fetale. Queste molecole sono espresse dalle cellule del trofoblasto fetale dal 3° mese di gravidanza. La RFM potrebbe derivare da una disattivazione di questo meccanismo. Dopo il parto, in condizioni di placenta espulsa precocemente, si ha un'aumentata attività chemiotattica dei leucociti, e in particolare dei neutrofili, verso la placenta. Un importante ruolo lo ha l'interluchina 8 o IL-8. In caso di RFM si nota una ridotta attività già una settimana prima del parto e in quella successiva. L'IL-8 è anche conosciuta come fattore di attivazione dei neutrofili. È prodotta da molti tipi cellulari in presenza di stimoli infiammatori come i lipopolisaccaridi e l'IL-1. La mieloperossidasi è un enzima in

FIGURA 2. ATTIVITÀ CHEMOTATTICA DEI NEUTROFILI VERSO I COTILEDONI DI BOVINE CHE SVILUPPANO UNA RITENZIONE DI PLACENTA RISPETTO A QUELLA DI BOVINE SANE

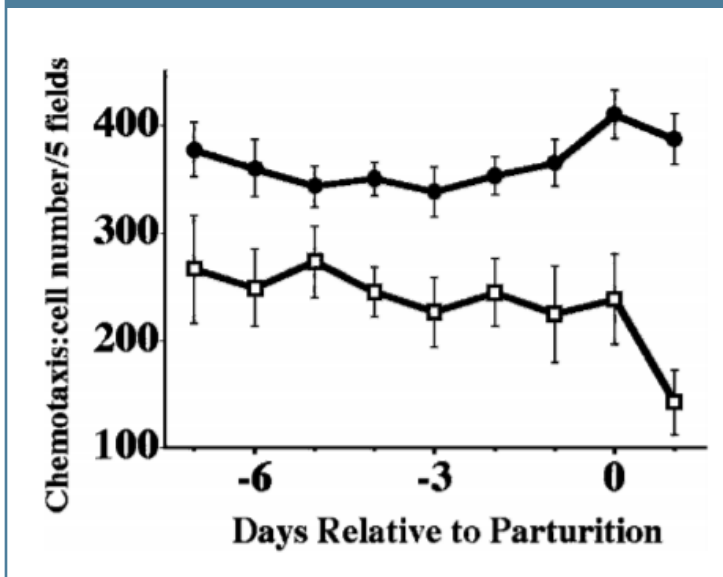
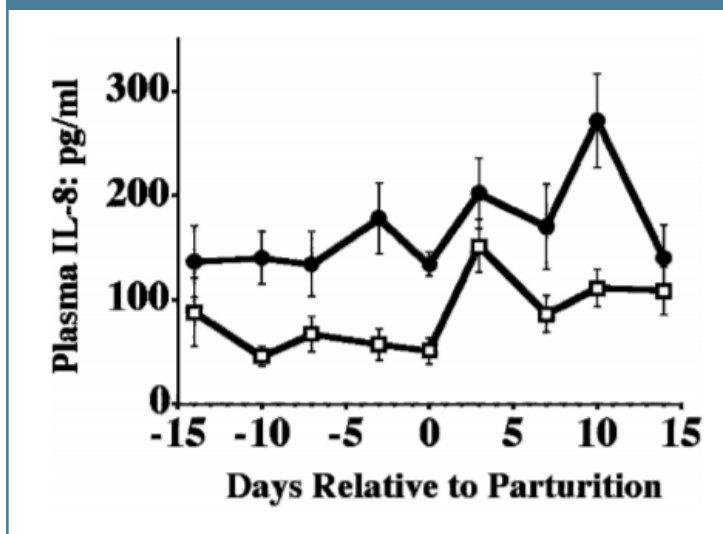


FIGURA 3. LA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI IL-8 È SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ BASSA IN BOVINE CON RITENZIONE DI PLACENTA RISPETTO A QUELLA DI BOVINE SANE



Da [4].

grado “detossificare” le cellule dalla presenza di ROS come i perossidi [4]. È stato dimostrato che i cotiledoni di bovine che hanno mostrato una ritenzione di placenta sono meno chemoattraenti di quelle delle bovine che dopo il parto espellono la placenta normalmente. I neutrofili in particolare di vacche con RFM hanno una minore risposta alle molecole chemoattraenti e una minore capacità fagocitaria in tutta la fase di transizione ossia due settimane prime e due settimane dopo il parto (figure 2 e 3).

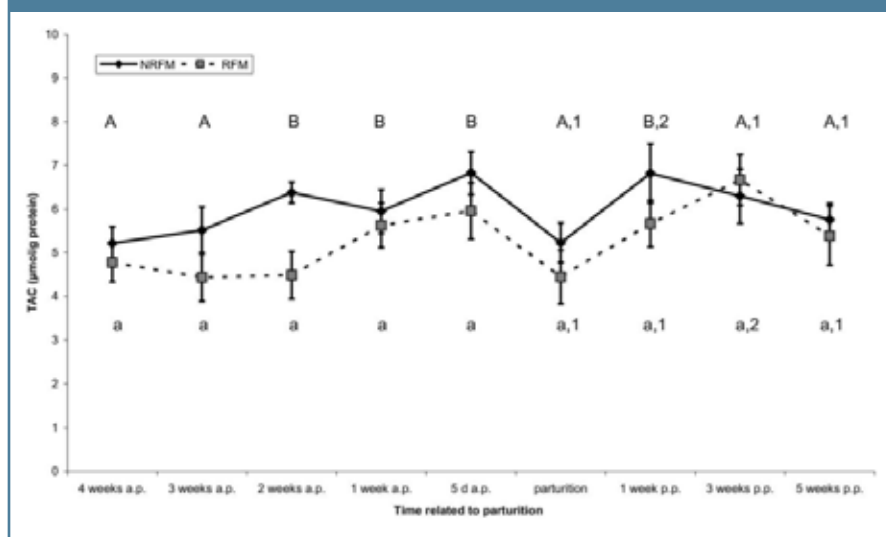
LO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una dismetabolia o malattia metabolica causata da uno sbilanciamento tra produzione di molecole ossigeno reattive (ROS) e molecole antiossidanti.

Durante il metabolismo normale delle cellule vengono prodotte molecole ad azione ossidante denominate ROS come il superossido O_2^- , il radicale idrossilico, OH, il perossido d'idrogeno H_2O_2 . Nelle cellule, in condizioni normali, esiste un equilibrio tra ossidanti e antiossidanti. Quando aumenta l'attività biochimica delle cellule e la scorta di antiossidanti non è proporzionale si ha lo stress ossidativo. Gli effetti sui tessuti dello stress ossidativo sono dati dalla morte delle cellule per perossidazione. Le intense attività biochimiche delle bovine di alto potenziale genetico mettono a dura prova i sistemi difensivi antiossidanti. I sistemi cellulari più a rischio sono le cellule fagocitarie del sistema immunitario e quelle preposte alla produzione di ormoni steroidei. Lo stress ossidativo è spesso associato con altre malattie metaboliche come la ritenzione di placenta, l'edema mammario patologico, le mastiti e la scarsa resistenza alle malattie infettive.

Nel paragrafo si è evidenziato che i leucociti, e in particolare i neutrofili, hanno un ruolo attivo nel distacco della placenta. Questi elementi cellulari del sistema immunitario innato esercitano la loro funzione di distruzione dei patogeni o dei tessuti fagocitati attraverso la produzione di molecole ossigeno-reattive che sono molto aggressive e possono diffondersi nei tessuti circostanti. Per comprendere meglio questo meccanismo si può utilizzare come esempio la mastite. In corso di questa malattia infettiva della mammella, i macrofagi normalmente presenti nel latte intercettano precocemente il patogeno da neutralizzare attraverso la fagocitosi. Contestualmente a questo, producono molecole chemoattraenti che hanno la funzione di reclutare dal sangue nella mammella, o meglio nell'alveolo mammario, i più specializzati ed efficienti neutrofili. Questi elementi del sistema immunitario cellulo-mediato per neutralizzare definitivamente i patogeni fagocitati producono i ROS che, grazie al “Respiratory burst”, distruggono l'antigene fagocitato. In questa reazione si ha il rischio che le molecole ossigeno-reattive prodotte distruggano anche le cellule sane circostanti innescando necrosi anche di vasta entità. Questa situazione è appunto lo stress ossidativo per mancanza di un adeguato apporto di molecole antiossidanti. Al distacco della placenta concorrono diversi fattori tra cui lo stress ossidativo perché la liberazione di una quantità eccessiva di ROS

FIGURA 4. CONCENTRAZIONE PLASMATICA MEDIA DELLA CAPACITÀ TOTALE ANTIOSSIDANTE (TAC) IN BOVINE CON RFM E NON. DA 4 SETTIMANE PRIMA DEL PARTO A 5 SETTIMANE DOPO.



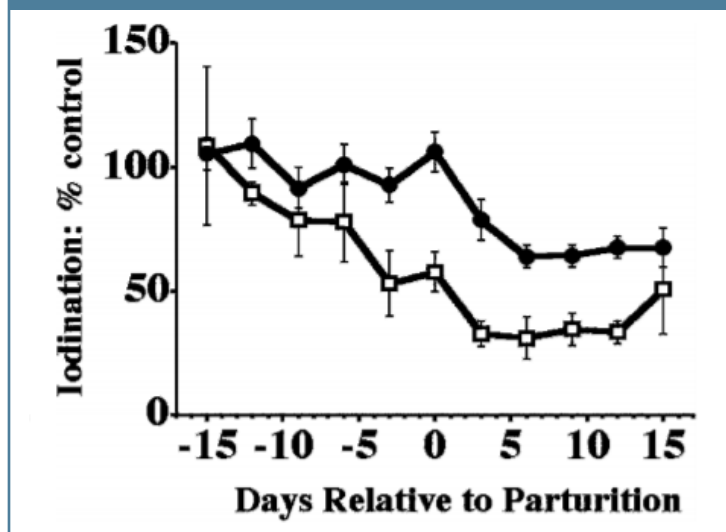
Da [5].

dal placentoma può ritardare il distacco della placenta dopo il parto [5] (figure 4 e 5). Per tutta la fase di transizione le bovine che non espellono la placenta hanno anche una ridotta attività mieloperossidasi.

RIDOTTA ATTIVITÀ PROTEASICA

Un meccanismo fondamentale affinché avvenga un distacco fisiologico della placenta

FIGURA 5. ATTIVITÀ MIELOPEROSSIDASICA DEI NEUTROFILI DI BOVINE CHE SVILUPPANO UNA RITENZIONE DI PLACENTA RISPETTO A QUELLA DI BOVINE SANE



Da [4].

è la riduzione dell'attività di alcuni enzimi come la collagenasi cotiledonale, l'MMP-9 e l'MMP-2. Questi enzimi sono fondamentali per la rottura del legame che c'è tra i cotiledoni e le caruncole. Quali siano le cause della riduzione di questi enzimi non è tuttora chiaro. I glucocorticoidi, come il desametasone, inibiscono la sintesi della PGF2 α delle cellule cotiledonali. In alcuni casi la somministrazione di prostaglandine può ridurre la prevalenza di ritenzione di placenta.

LA SINDROME IPOCALCEMICA

Tra i fattori di rischio della RFM è opportuno inserire l'ipocalcemia sia clinica (collasso puerperale) che subclinica. Questa malattia metabolica è piuttosto diffusa nella bovina da latte e il suo picco di prevalenza si ha proprio nel periparto. Il legame tra ipocalcemia e ritenzione di placenta si ha non già perché una riduzione del calcio ematico, sia totale che ionizzato, altera la contrattilità uterina, ma per l'interferenza negativa che questo ha con l'attività della collagenasi.

TRATTAMENTO E PREVENZIONE

In passato la terapia d'elezione per la ritenzione di placenta era l'estrazione manuale. La riuscita di questo intervento veterinario era strettamente legata all'abilità del professionista che lo praticava. Si trattava di intervenire su ogni placentoma e staccare manualmente il cotiledone fetale dalle caruncole uterine. Poteva però succedere che non tutta la placenta venisse rimossa e che la manualità stessa e la difficoltà oggettiva di mantenere un basso livello di contaminazione batterica fosse causa di successive metriti. La rimozione manuale della placenta era poi sempre accompagnata da un trattamento antibiotico locale [6]. A fronte del rischio elevato di questa pratica il paradigma della rimozione manuale della placenta fu sostituito dall'inserimento in utero di pessari uterini e senza procedere all'estrazione manuale. Questa stessa raccomandazione fu anche estesa al trattamento della metrite puerperale. Con l'evoluzione della conoscenza, si è giunti alla consapevolezza che in molti

casi l'intervento in utero utilizzando dosi spesso massicce di antibiotici o di sostanze antisettiche può creare gravi problemi sistemici all'animale dovuti alla grande quantità di endotossine, o meglio lipopolisaccaridi, che si liberano in utero conseguentemente a questa pratica. Sono infatti ormai universalmente noti i complessi effetti che l'ingresso nel torrente circolatorio di quantità rilevanti di endotossine ha sul metabolismo. Alla luce di queste considerazioni, il nuovo paradigma per la terapia della RP è quello della copertura antibiotica locale senza estrarre manualmente la placenta, a meno che la situazione sia particolarmente grave.

Molto importante è invece la prevenzione. Anche la ritenzione di placenta, come tutte le malattie trasmissibili

e non trasmissibili, ha sicuramente un fattore eziologico prevalente ma ne ha anche molti altri e quindi anch'essa è definibile plurifattoriale. Molto si può fare a livello nutrizionale durante la fase d'asciutta. Si consiglia d'inserire nella dieta d'asciutta, e in particolare delle ultime tre settimane di gravidanza, adeguate quantità di vitamine come il β -carotene, la vitamina A e la vitamina E, e di oligoelementi come lo zinco, il rame, il selenio e il manganese. Questo pool di molecole agisce direttamente e indirettamente. Inoltre, è importante che le bovine a fine gravidanza vivano in ambienti confortevoli e privi di stress, che possano disporre di cibo appetibile e acqua a volontà, e che possano espletare il parto in sale parto individuali.

Bibliografia

1. Pascal A. Oltenacu, Anita Frick and Bengt Lindh. Preventive Veterinary Medicine (1990) 9:59-74.

2. Bell W., R. Slepets, And R. A. Ehrhardt. Growth and Accretion of Energy and Protein in the Gravid Uterus During Late Pregnancy in Holstein Cows. Journal Of Dairy Science (1995)78:1954-1961.

3. Flint A.P.F., A.P. Ricketts, V.A. Craig. The control of placental steroid synthesis at parturition in domestic animals. Anim Reproduction Science (1979) 2:239-251.

4. Kayoko Kimura, Jesse P. Goff, Marcus E Kehrl, Jr. and Timothy A. Reinhardt. Decreased Neutrophil Function as a Cause of Retained Placenta in Dairy Cattle. Journal of Dairy Science (2002) 85:544-550.

5. Marta Kankofera, Edyta Albera, Maren Feldman, Natascha Gundling, Martina Hoedemaker. Comparison of antioxidative/oxidative pro-

files in blood plasma of cows with and without retained fetal placental membranes. Theriogenology (2010) 74:1385-1395.

6. Bolinder A. et al. Retained fetal membranes in cows: Manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. Theriogenology (1988) 30:45-56.

RIASSUNTO

La ritenzione di placenta (RP) è una malattia metabolica, o dismetabolica, a eziologia plurifattoriale, che può colpire tutti i ruminanti da latte. In questo articolo l'Autore fa il punto su questa malattia, descrivendo le possibili eziologie, i metodi preventivi e le terapie da mettere eventualmente in atto.

Parole chiave: ritenzione di placenta, eziologia, prevenzione, terapia, bovina da latte.

SUMMARY

Retention of placenta

Placenta retention is a metabolic disease, or dysmetabolism, with a multi-factor etiology, which can affect all dairy ruminants. In this article, the Author takes stock of this disease, describing the possible etiologies, preventive methods and therapies to be implemented if necessary.

Keywords: placenta retention, etiology, prevention, therapy, dairy cattle.