

GESTIONE RIPRODUTTIVA

Mastite bovina e performance riproduttive

Giovanni Gnemmi, Cristina Maraboli

Medici veterinari liberi professionisti, Bovinevet - Bovine Ultrasound Services
Premosello Chiovenda (VB)

RIASSUNTO

La relazione tra mastite e produzione è nota da tempo. Negli ultimi anni tuttavia, si è visto che esiste una relazione molto stretta tra le diverse patologie di apparato e che non esiste patologia che non abbia un'importante influenza sulla produzione e sulle performance riproduttive. Talvolta l'effetto della mastite è diretto, altre volte è indiretto (per esempio aumentando l'incidenza della ovulazione multipla e quindi incrementando il rischio di gravidanze gemellari). Gli autori esplorano in questo articolo il legame esistente tra i processi infiammatori della mammella e le performance riproduttive nell'allevamento da latte.

Parole chiave: mastite, riproduzione, produzione, allevamento da latte.

SUMMARY

Bovine mastitis and reproductive performance

The relationship between mastitis and production has long been known. In recent years however, it is seen that there is a very close relationship between the various diseases and that there is no pathology, which does not have an important influence on production and reproductive performance. Sometimes the effect of mastitis is direct, other times it is indirect (for example by increasing the incidence of multiple ovulation and therefore increasing the risk of twins pregnancies). The authors in this article explore the link between inflammatory processes of the breast and reproductive performance in dairy farming.

Keywords: mastitis, reproduction, production, dairy farming.

Sono molti gli allevamenti in cui è possibile dimostrare la stretta dipendenza tra processi infettivi della mammella (mastite clinica e subclinica) e scarsa fertilità (Moore *et al.*, 1991, Santos *et al.*, 2004, Ruegg *et al.* 2013). I processi infettivi della ghiandola mammaria e le infezioni-infiammazioni dell'utero hanno spesso fattori di rischio comuni (età della bovina, *parity*, stress da calore, stress ambientale-zootecnico ed ecologico, immunosoppressione nelle prime settimane di lattazione, elevata produzione, ecc.) (Ruegg *et al.* 2013); questo rende spesso difficile stabilire l'impatto effettivo delle mastiti sulle performance riproduttive (Ruegg *et al.* 2013). La prima segnalazione dell'impatto delle infezioni della ghiandola mammaria sulla fertilità, risale ai primi anni '90 (Moore *et al.* 1991); da allora questa correlazione è stata più volte dimostrata effettiva (Barker *et al.*, 1998, Schrick *et al.*, 2001; Santos *et al.*, 2004a; Hertl *et al.*, 2010, Ruegg *et al.*, 2013).

La mastite è prevalentemente un processo infettivo, nella maggior parte dei casi su base batterica, che colpisce la ghiandola mammaria, classificata in base all'agente patogeno che l'ha indotta, oppure in base al contenuto di cellule somatiche nel latte prodotto, o ai segni clinici che caratterizzano l'evento mastite (Zecconi *et al.* 2013).

La mastite può essere clinica o subclinica, tuttavia, è anche possibile riscontrare una infezione senza alterazioni del contenuto cellulare del latte e senza soprattutto segni clinici apparenti; si tratta di infezioni latenti, rilevabili solamente realizzando un esame batteriologico del campione di latte (Zecconi *et al.* 2013). Queste infezioni latenti, possono evolvere nelle più note mastiti cliniche e/o sub cliniche, tuttavia, per il fatto di essere clinicamente inapparenti, non devono essere sottovalutate, e non solo per le ripercussioni sulla ghiandola mammaria.

Le infezioni della ghiandola mammaria, hanno conseguenze talvolta devastanti, sulla

gestione economica delle aziende (Fantini *et al.* 2012). Ogni volta che vi è una mastite, sia essa clinica o sub clinica, si ha una perdita economica, dovuta alla minor produzione di latte, ma anche alla minore qualità del latte prodotto, in particolare in relazione alla diminuita resa casearia del latte mastitico.

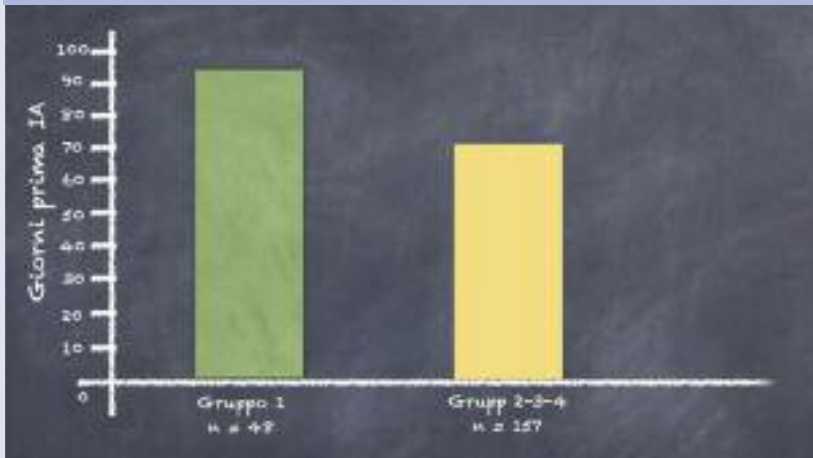
Non va nemmeno dimenticato il costo terapeutico della mastite, anche se oggi si dovrebbe seriamente prendere seriamente in considerazione l'effettiva convenienza di trattamenti terapeutici (normalmente lunghi e costosi) in animali alla loro seconda manifestazione mastitica, sia essa clinica o sub clinica.

Mentre gli effetti diretti della mastite sono universalmente riconosciuti e discussi, gli effetti indiretti sono stati argomento di discussione-investigazione, soprattutto tra gli autori che studiano il fenomeno mastite/riproduzione. Negli ultimi anni si è tuttavia diffuso il concetto di multi-disciplinarietà in base al quale si è capito che non solo un processo infettivo-infiammatorio della ghiandola mammaria e/o dell'utero, ha conseguenze dirette sull'apparato sede della patologia, ma che esistono anche conseguenze indirette, non meno importanti sul piano sanitario ed economico. I processi infettivi-infiammatori della ghiandola mammaria e dell'utero, hanno in comune molti fattori predisponenti, ma soprattutto condividono l'origine: il processo si sviluppa a causa della particolare aggressività dell'agente eziologico (la maggior parte dei casi un batterio), oppure a causa di una deficienza (diversamente indotta), del sistema immunitario della bovina.

Mastite e ipofertilità

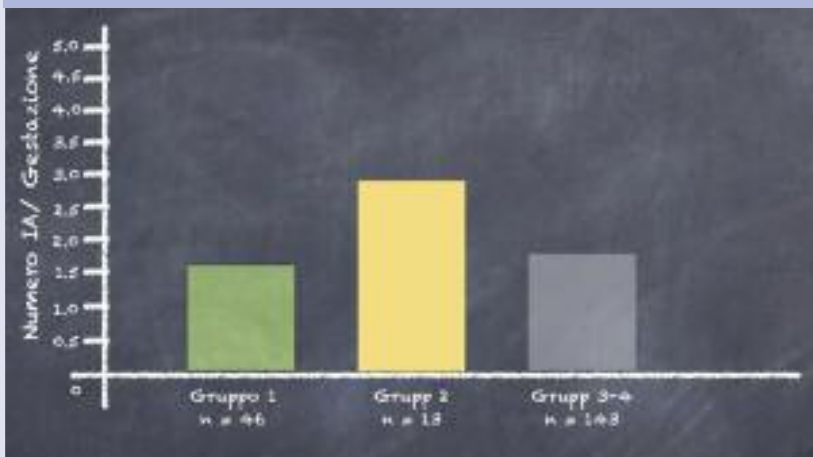
Mastite e metrite hanno in comune un'insufficienza delle difese immunitarie della bovina, a causa del quale un processo infettivo-infiammatorio si può sviluppare. Le

Figura 1. Effetto della mastite sull'intervallo parto/prima IA



Gruppo 1. Mastite prima della prima IA
 Gruppo 2. Mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gestazione
 Gruppo 3. Mastite dopo la diagnosi positiva di gravidanza
 Gruppo 4. Gruppo controllo senza mastite
 Da A.R. Barker et al. 1998. J. D. Sci. vol. 81: pp. 1285-1280.

Figura 2. Effetto della mastite sul numero di IA per gestazione



Gruppo 1. Mastite prima della prima IA
 Gruppo 2. Mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gestazione
 Gruppo 3. Mastite dopo la diagnosi positiva di gravidanza
 Gruppo 4. Gruppo controllo senza mastite
 Da A.R. Barker et al. 1998. J. D. Sci. vol. 81: pp. 1285-1280.

conseguenze di questo deficit immunitario, non hanno ripercussioni solamente sull'apparato sede dell'infezione, ma si estendono anche ad altri apparati. In caso di mastite (sia da microrganismi Gram positivi che da Gram negativi), è abbastanza comune avere ripercussioni sulla fertilità. In particolare le conseguenze della mastite sulla fertilità

sono differenti in funzione del momento nel quale la bovina acquisisce la mastite in ragione del momento del ciclo estrale e/o dello stato di gestazione.

1. Mastite da Gram negativi

La mastite da Gram negativi ha un effetto spesso devastante sullo stato generale della bovina e soprattutto sulla ghiandola mammaria, compromettendo non solo la produzione e la qualità della produzione, durante l'evento, ma anche nelle settimane successive. Tuttavia, non va sottovalutato il ruolo di *E.coli*, principale responsabile di questo tipo di mastite, anche sulle performance riproduttive. La morte del batterio, accelerata da un effettivo trattamento antibiotico, determina la rottura della parete cellulare del batterio, con liberazione di lipopolisaccaridi di parete, i quali determinano il rilascio di mediatori dell'infiammazione, che inducono indirettamente un aumento di prostaglandine, con la conseguente luteolisi (Giordano et al. 2012, Ruegg et al. 2013).

Queste endotossine, determinano l'aumento del cortisolo, che induce un blocco dell'aromatasi, enzima responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni, nel follicolo. Il cortisolo, determina anche una riduzione dell'attività pulsatile dell'LH e una desensibilizzazione, oltre che una riduzione complessiva, dei recettori follicolari di LH. Una delle prime conseguenze di questo evento è l'aumento dell'anaestro, in particolare dell'anaestro di tipo III, ovvero di degenerazione cistica dell'ovaio: si sviluppano follicoli dominanti persistenti, in assenza di corpo luteo.

2. Mastite da Gram positivi

Tuttavia non sono solamente le mastiti da Gram negativi a influenzare negativamente la fertilità. In caso di mastite da Gram positivo, le performance riproduttive, sono spesso ugualmente compromesse o almeno peggiorate. Il meccanismo in base al quale tutto questo accade, è legato ai mucopetidi e ai peptidoglicani della parete batterica di questi batteri. Queste sostanze sono in grado di indurre un aumento della temperatura corporea (febbre), producendo una reazione molto simile a quella prodotta dai lipopolisaccaridi di parete dei Gram negativi (Ruegg et al. 2013, Barker et al. 1998). Queste sostanze compromettono la conversione degli androgeni in estrogeni, attraverso un blocco dell'aromatasi; la minor sintesi di estrogeni ha

come conseguenza una durata inferiore e una minore espressione dell'estro, con conseguente efficienza più bassa e minor accuratezza nella rilevazione dei calori (Moore *et al.*, 1991; Barker *et al.*, 1981, Schrick *et al.*, 20012, Santos *et al.*, 2004). Questo effetto, sempre valido per le mastiti cliniche, è stato messo in discussione per le mastiti subcliniche dove, seppur in presenza di più bassi livelli di estrogeni circolanti, l'attività pulsatile dell'LH, potrebbe non essere compromessa (Wolfenson *et al.*, 2015). Circa un terzo delle bovine con mastite subclinica ha un minor contenuto di estradiolo e androstenedione nel liquido dei follicoli preovulatori. Il motivo per cui solamente il 30% delle bovine con mastite subclinica soffre di questi problemi non è stato ancora chiarito (Wolfenson *et al.* 2015).

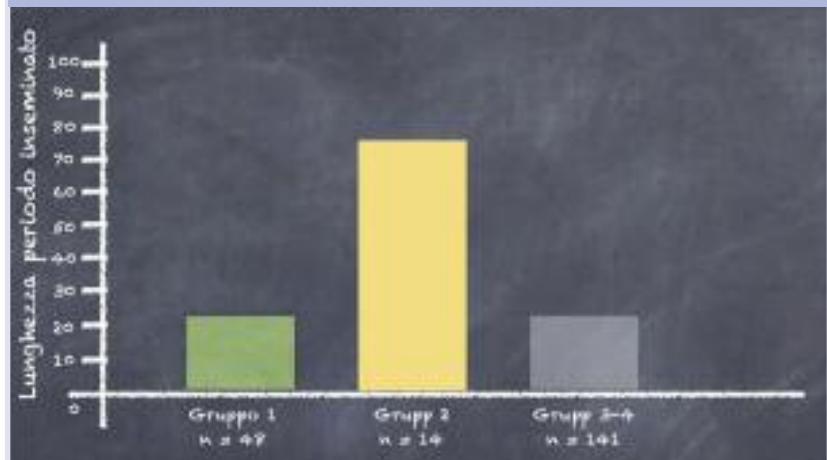
La prima conseguenza della più bassa rilevazione dei calori è un allungamento del periodo parto-inseminazione (se la mastite colpisce la bovina prima della prima inseminazione), o dell'intervallo tra le inseminazioni (se la mastite colpisce la bovina non gravida dopo la prima inseminazione), una riduzione dei tassi di concepimento (Ahmadzadeh *et al.*, 2009; Barker *et al.*, 1981; Chebel *et al.*, 2004; Santos *et al.*, 2004a; Schrick *et al.*, 2012).

La mastite da Gram positivi determina anche un aumento di incidenza dell'anaestro, in particolare di tipo I-II, ma anche di tipo III. Il meccanismo in base al quale si ha un aumento di incidenza di anaestro è da mettere in relazione con la riduzione dell'attività pulsatile dell'LH (anaestro tipo II), ma anche con la sospensione della surge di LH (anaestro tipo III).

3. Mastite e ovulazione multipla

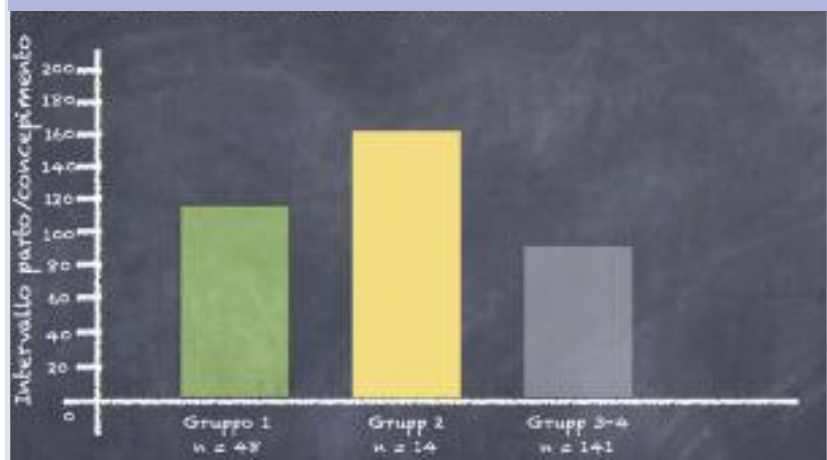
La mastite, in particolare (tuttavia non in modo esclusivo) quella da Gram negativi, è correlabile con il rischio di co-dominanza, ovvero di sviluppo di più di un follicolo dominante. Quando la co-dominanza si realizza nell'ultima onda di crescita follicolare, si può avere ovulazione multipla, con il rischio di sviluppo di una gravidanza gemellare. L'ovulazione multipla è possibile come conseguenza di una mastite in pro-estro, in particolare se si tratta di una mastite da *E. coli* (L. Gatius *et al.*, 2012). Il meccanismo in base al quale si può sviluppare la co-dominanza è regolato da un più elevato livello di FSH nella fase di reclutamento: in condizioni normali la decrescita dell'FSH ha un'accelerazione quando i follicoli coortali, raggiungono i 5 mm di diametro (normalmente

Figura 3. Effetto della mastite sulla lunghezza del *breeding period*



Gruppo 1. Mastite prima della prima IA
 Gruppo 2. Mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gravidanza
 Gruppo 3. Mastite dopo la diagnosi positiva di gravidanza
 Gruppo 4. Gruppo controllo senza mastite
 Da A.R. Barker *et al.* 1998. *J. D. Sci.* vol. 81: pp. 1285-1280.

Figura 4. Effetto della mastite sul parto-concepimento



Gruppo 1. Mastite prima della prima IA
 Gruppo 2. Mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gravidanza
 Gruppo 3. Mastite dopo la diagnosi positiva di gravidanza
 Gruppo 4. Gruppo controllo senza mastite
 Da A.R. Barker *et al.* 1998. *J. D. Sci.* vol. 81: pp. 1285-1280.

dopo due giorni dal reclutamento). Se il livello di estrogeni (e di progesterone) è anormalmente più basso, l'FSH si mantiene su livelli sopra basali, determinando la selezione di più di un follicolo dominante. Quando questo si verifica durante l'ultima onda di crescita follicolare, si sviluppano due follicoli di Graf, con il rischio di gemellarità.

Tabella 1. Effetto della mastite sulle performance riproduttive

Gruppo	Giorni prima IA	N° IA/Gravidanza	Parto/concepimento
1 (48 bov)	96,6	1,6	113
2 (14 bov)	71,0	2,9	136
3 (40 bov)	71,0	1,7	92,1
4 (103 bov)	71,0	1,7	92,1

Gruppo 1. Mastite prima della prima IA
 Gruppo 2. Mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gestazione
 Gruppo 3. Mastite dopo la diagnosi positiva di gravidanza
 Gruppo 4. Gruppo controllo senza mastite

Da A.R. Barker et al. 1998. J. D. Sci. vol. 81: pp. 1285-1280.

La gravidanza gemellare (e quindi la mastite che può averla favorita), compromette le performance riproduttive e anche produttive della bovina, agendo su vari livelli:

- Aumenta il rischio di ritenzione di placenta-metrite-endometrite.
- Rallenta l'involuzione uterina: come conseguenza si ha un allungamento dell'intervallo parto-prima inseminazione.
- Aumento delle inseminazioni per vacca gravida.
- Aumento di eliminazione involontaria nei primi due mesi di lattazione.
- Aumento del tasso di distocia.
- Aumento della mortalità neonatale.
- Aumento della FPT nei vitelli, che nascono di peso inferiore, con minore capacità di assunzione del colostro e minor assorbimento anticorpale in sede intestinale.
- Riduzione di circa 7-10 giorni della durata della gestazione

4. Effetto temporale della mastite

L'importanza del momento in cui si viene sviluppando una mastite clinica o subclinica, rispetto al momento dell'inseminazione, è molto importante (Hertl et al., 2010; Hudson et al., 2012; Barker et al., 1998; Schrick et al., 2001; Santos et al., 2004a). La maggior influenza della mastite, sia essa clinica o subclinica, si ha quando l'infezione si stabilisce appena prima o appena dopo l'inseminazione (Ruegg et al. 2013, Schrick et al. 2001). In uno studio del 2004 (Chabel et al., 2004) è stato possibile dimostrare che in caso di mastite clinica tra l'inseminazione e il quarantacinquesimo giorno di gestazione, il rischio di perdere la gestazione era di 2,8 volte maggiore rispetto alle bovine sane. Nelle bovine che

contraggono la mastite clinica nei primi quarantacinque giorni di gestazione, il rischio di aborto entro il novantesimo giorno di gestazione, è 2,7 volte maggiore rispetto alle bovine che non contraggono la mastite (Risco et al., 1999).

La relazione tra mastite e ipofertilità è stata ampiamente dimostrata; tuttavia l'effetto della mastite sulla fertilità è diverso in ragione del momento della mastite, in ragione della fase del ciclo e/o della momento della gestazione. L'effetto della mastite sulla fertilità si riduce man a mano che aumenta l'età della gestazione (Ruegg et al., 2013).

Una bovina che sviluppa una mastite da Gram negativi in gravidanza rischia di andare incontro a morte embrionale precoce, tardiva, fetale precoce o anche a un aborto, sia per l'effetto diretto (endotossine), che per l'effetto indiretto (elevata temperatura corporea) indotto dal germe.

In funzione del momento (rispetto all'inseminazione) in cui compare una mastite, le ripercussioni sulla fertilità possono essere di diversa natura.

In uno studio del 1998 (Barker et al. 1998) e in uno studio del 2001 (Schrick et al. 2001) si sono analizzati gli effetti della mastite clinica e subclinica sulla fertilità. Le bovine con mastite clinica/subclinica, rispetto al gruppo controllo negativo (no mastite) hanno sempre un maggior numero di giorni open, un ritardo della prima inseminazione (quando la mastite si realizza nella prima parte della lattazione, ovvero prima della prima inseminazione), un maggior numero di inseminazioni per vacca gravida (Barker et al. 1998) (tabella 1, figure 1-4).

Gruppo 1. Bovine che hanno contratto una mastite clinica nella prima parte della lattazione, prima della prima inseminazione.

Gruppo 2. Bovine che hanno contratto la mastite clinica nella prima parte della lattazione, tra la prima inseminazione e la diagnosi di gestazione.

Gruppo 3. Bovine che hanno contratto la mastite nella prima parte della lattazione, dopo la diagnosi positiva di gestazione.

Gruppo 4. Bovine che non hanno contratto la mastite nella prima parte della lattazione.

Le bovine che hanno contratto la mastite clinica tra la prima inseminazione e la diagnosi di gestazione, hanno un considerevole aumento dei giorni open, rispetto agli altri tre gruppi.

Analogamente le bovine che hanno con-

tratto una mastite nella prima parte della lattazione, prima dell'inseminazione, o tra l'inseminazione e la diagnosi di gestazione, hanno un parto-concepimento statisticamente più lungo, rispetto alle bovine che hanno invece contratto la mastite dopo la diagnosi di gestazione positiva o rispetto al gruppo che non ha contratto la mastite. Le bovine che contraggono una mastite tra l'inseminazione e la diagnosi di gestazione, hanno normalmente un numero di inseminazioni per gravidanza, nettamente maggiore rispetto agli altri tre gruppi. Tuttavia non esiste una grande differenza, relativamente a questo parametro riproduttivo, tra il gruppo 1 e i gruppi 3 e 4.

Gli animali che hanno mastite clinica/subclinica, soffrono di ipofertilità (Hudson *et al.* 2012), spesso dovuta ad anaestro (tipo I-II-III); tuttavia vi possono essere anche altre cause che influenzano l'aumento dei giorni open (in alcuni casi di un tal livello da imporre l'eliminazione della bovina), minor tasso di fertilizzazione per minor qualità degli ovociti (Roth *et al.* 2013), come un aumento della morte embrionale precoce (difficile da dimostrare, tuttavia si ha un difetto di crescita dell'embrione già dalle prime fasi di sviluppo e meno embrioni raggiungono lo stadio di blastociste), della morte embrionale tardiva-fetale precoce (Chebel *et al.*, 2004; Hudson *et al.* 2012; Santos *et al.*, 2004) dimostrabile con certezza solo ultrasonograficamente, dell'aborto (Santos *et al.*, 2004). In caso di mastite subclinica tra 1-30 giorni dopo l'inseminazione, la probabilità di ingravidare la bovina, si riduce anche del 18%, in bovine con una conta cellulare tra 200-400.000 cell/mL, mentre per valori di cellule somatiche maggiori a 400.000 cell/mL, la probabilità di ingravidamento si riduce fino al 26% (Ruegg *et al.* 2013, Hudson *et al.* 2011).

La mastite clinica induce una risposta di fase acuta caratterizzata dalla presenza elevata interleuchine, prostaglandine, aptoglobina, siero amiloide A (David Wolfenson *et al.* 2015). Questi episodi, sarebbero correlabili con l'aumento di citochine durante la mastite, aumento in grado di determinare il rilasciamento di prostaglandina F2alfa da parte dell'endometrio. La prostaglandina, induce luetolisi con conseguente perdita della gestazione. La mastite (sia essa da batteri Gram positivi

o negativi) compromette la sequenza ormonale che porta all'ovulazione. In corso di mastiti sub-cliniche, un 30% degli animali soffre di ritardi ovulatori (per minori livelli di estrogeni), con conseguente compromissione delle performance riproduttive, attraverso una drastica riduzione dei tassi di concepimento (David Wolfenson *et al.* 2015).

Anche le forme croniche di mastite hanno una influenza negativa sulla fertilità, ma anche le forme croniche, compromettendo il reclutamento follicolare (numero di follicoli reclutati) e la crescita/maturazione stessa dei follicoli (Rahaman *et al.* 2012). In particolare le bovine affette da mastite cronica, hanno una probabilità di ingravidamento, nettamente inferiore a quelle di bovine non affette da mastite o con mastite subclinica, soprattutto in quegli animali con una conta cellulare sul latte più elevata (Layon *et al.* 2011).

Conclusioni

L'effetto delle mastiti cliniche sulla fertilità dipende dal tempo in cui questa si sviluppa: l'infezione riduce in maniera significativa la probabilità di concepimento nel caso in cui la mastite si verifichi 10 giorni prima o 10 giorni dopo l'inseminazione.

Rimane tuttavia da dimostrare se la terapia ormonale può avere un effetto positivo sulla gestione delle problematiche riproduttive correlate con l'infezione mammaria.

Il ricorso al GnRH e/o all'hCG per ridurre gli effetti negativi del ritardo ovulatorio, può essere effettivamente efficace?

La sincronizzazione dell'ovulazione può trasformarsi in una "terapia" in presenza di questi disturbi indotti?

Occorre porre in essere incisive azioni di prevenzione nei confronti della mastite clinica e/o subclinica, soprattutto nel periodo che precede e che segue l'inseminazione. Relativamente agli effetti negativi della mastite sulla fertilità, non esistono dimostrazioni scientifiche che permettano di stabilire chi, tra Gram negativi e Gram positivi, abbia il maggiore impatto negativo. Più che il tipo di batterio, la compromissione della fertilità sembra correlata con l'entità del processo infiammatorio, conseguente all'infezione mammaria.

La bibliografia completa è disponibile presso gli autori