

Un caso di iperplasia pseudo-placentare (PEH) in una cagna: osservazioni cliniche e rilievi istopatologici



Una femmina di Labrador viene condotta in ambulatorio per effettuare una visita ginecologica e monitoraggio del ciclo estrale in previsione di un accoppiamento. Fecondata mediante monta naturale, si esegue diagnosi di gravidanza ecografica al 35° giorno dall'accoppiamento. L'esame ecografico evidenzia una gravidanza monogestazionale ed una struttura parenchimatosa con scarsissima componente liquida compatibile con il residuo di una camera gestazionale. A termine gravidanza, il calo della frequenza cardiaca fetale e della concentrazione sierica del progesterone materno, in mancanza di evidenti segni di preparazione al parto, rende necessaria l'esecuzione di un taglio cesareo. Il cucciolo nato è vivo e normoconformato. In sede operatoria si rilevano, disseminate sulla superficie endometriale di entrambe le corna uterine, strutture nodulari di diametro da 0,5 a 1,5 cm, che vengono campionate e sottoposte ad esame istopatologico. La diagnosi è di Iperplasia Endometriale Pseudo-placentare (PEH), un reperto alquanto infrequente e spesso erroneamente confuso con Iperplasia Endometriale Cistica (IEC).

Carola Cartolano*
PhD, Med Vet,
Spec. FR

Marco Cunto
Med Vet, PhD

Daniele Zambelli
Med Vet, PhD,
Dipl ECAR

Costanza Bini
PhD, Med Vet

Küster Daniel
Gherard, Med Vet

Giuseppe Sarli
Med Vet

INTRODUZIONE

Le lesioni cistiche che caratterizzano l'utero di molte cagne intere possono essere distinte in cisti che originano dall'endometrio (di gran lunga le più comuni e clinicamente più rilevanti) e cisti che originano nel miometrio o dalla superficie sierosa dell'utero. Le lesioni cistiche uterine comprendono: cisti sierose, adenomi, polipi endometriali, resti cistici di condotti mesonefrici e cisti associate ad iperplasia endometriale¹. Quelle che si sviluppano dall'endometrio variano notevolmente in termini di dimensione, numero, distribuzione, istomorfologia e rilevanza clinica². Sono cisti che derivano generalmente dall'epitelio ghiandolare, anche se alcune di esse possono originare da villi e pieghe dell'epitelio luminare¹. Tali lesioni endometriali vengono generalmente raggruppate sotto la denomi-

Un particolare stato di iperplasia endometriale cistica prende il nome di Iperplasia Endometriale Pseudo-placentare, di difficile riconoscimento.

nazione di Iperplasia Endometriale Cistica (IEC), che è di comune riscontro e spesso associata, in particolar modo nelle cagne anziane, allo sviluppo di piometra³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷. In letteratura è riportato che il 23-24% delle cagne sviluppa piometra entro i 10 anni di età². In questi studi è stato chiarito che l'IEC associata ad endometrite è un evento che si verifica soprattutto nella fase luteale del ciclo ovarico¹, in cui la causa di endometrite sembra sia riconducibile a batteri che giungono in utero durante l'estro. Un particolare stato di iperplasia endometriale cistica prende il nome di Iperplasia Endome-

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie,
Università degli studi di Bologna, Ozzano dell'Emilia
* Corresponding Author (carola.cartolano@tiscali.it)

Ricevuto: 27/10/2015 - Accettato: 30/05/2016

triale Pseudo-placentare, di difficile riconoscimento e di conseguenza poco descritta in letteratura rispetto alle più comuni alterazioni cistiche endometriali, conosciuta anche con i sinonimi di Iperplasia Endometriale Pseudocistica⁸⁻⁹, Deciduoma¹⁰ e Iperplasia Segmentale¹¹. Sebbene i primi casi di Deciduoma descritti in letteratura risalgano a circa un secolo fa¹⁻¹², la genesi dell'Iperplasia Endometriale Pseudo-placentare non è ancora ben chiara ed è oggetto di studio in diversi lavori¹³⁻¹⁴. In questo articolo si descrive un caso di iperplasia endometriale pseudo-placentare riscontrata accidentalmente durante un taglio cesareo in una cagna gravida monitorata per tutta la durata della gestazione.

La diagnosi di gravidanza ecografica, eseguita il 35° giorno, risulta positiva e permette di rilevare la presenza di un solo feto vitale.

CASO CLINICO

Un cane femmina, di razza Labrador, di 7 anni viene condotto in visita nel mese di Ottobre presso il Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, per una visita ginecologica ed il monitoraggio del ciclo estrale in previsione di un accoppiamento. L'esame obiettivo generale e particolare dell'apparato genitale e la sua valutazione ecografica non evidenziano alterazioni. Nell'ambito della stessa visita clinica vengono eseguiti un prelievo ematico per il dosaggio quantitativo del progesterone e un esame colpocitologico che evidenziano una condizione di anestro. Il proprietario riconduce in visita la paziente circa un mese dopo, al comparire delle prime perdite vaginali proestrali. Il ciclo estrale viene monitorato mediante dosaggio del progesterone ematico e citologia vaginale che permettono di individuare il momento ottimale per l'accoppiamento. La diagnosi ecografica di gravidanza, eseguita al 35° giorno, risulta positiva e permette di rilevare la presenza di un solo feto vitale e normoconformato. In corrispondenza dell'apice del corno uterino di sinistra si evidenzia, inoltre, una struttura ovoidale parenchimatosa del diametro di 3,5 cm circa. La natura di tale alterazione pare, ad una prima valutazione, compatibile con la presenza di una camera gestazionale vuota in via di riassorbimento, in prossimità dell'apice del corno uterino (Figure 1 e 2).

Il proprietario riferisce che la gravidanza ha avuto un decorso normale e, dopo 60 giorni dall'accoppiamento, non osservando atteggiamenti di preparazione al parto, richiede una visita di controllo. Clinicamente l'animale risulta in buono stato di salute e all'esame ecografico il feto appare vitale, ma con una frequenza cardiaca pari a 160 bpm. Risulta ancora presente l'alterazione evidenziata in occasione della diagnosi di gravidanza in corrispondenza dell'apice del corno uterino sinistro. Essendo la frequenza cardiaca fetale indicativa di grave sofferenza¹⁵⁻¹⁶, essendo trascorsi 65 giorni dal picco dell'LH (individuato in base ai dosaggi del progesterone ematico eseguiti in occasione del monitoraggio del ciclo in vista dell'accoppiamento), essendo la progesteronemia materna pari a 2,6 ng/dl e trattandosi di una gravidanza monogestazionale, si decide di intervenire chirurgicamente con taglio cesareo d'urgenza. Per volontà del proprietario, nella stessa sede, si esegue l'ovarioisterectomia. In sede chirurgica, il feto è localizzato nel corno uterino di sinistra e nell'apice dello stesso



Figura 1 - Cane. Corno uterino sinistro. Sezione trasversale della camera gestazionale normale contenente il feto.

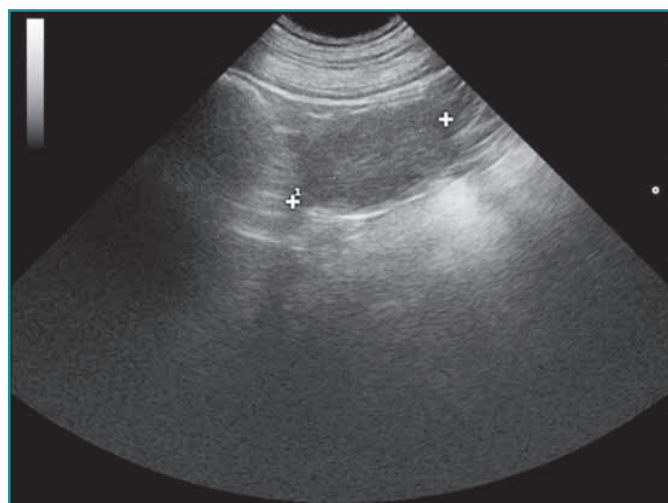


Figura 2 - Cane. Apice del corno uterino sinistro. Sezione longitudinale della camera gestazionale in via di riassorbimento. Si presenta come una struttura ovoidale, parenchimatosa, a scarso contenuto liquido, del diametro di 3,5 cm circa.

corno si evidenzia anche il residuo di una camera gestazionale. Sulla restante superficie dell'endometrio, disseminati in entrambe le corna uterine, sono presenti anche numerose strutture nodulari esofitiche a larga base di impianto o peduncolate di diametro variabile da 0,5 a 1,5 cm, rivestite dall'endometrio e che in sezione presentano o contenuto mucoso chiaro o tessuto biancastro molle contenente piccoli (0,5-1 mm) spazi cistici (Figura 3). Dall'utero asportato, si esegue il prelievo di 2 campioni di tessuto, di 3x2 cm di diametro, che vengono fissati in formalina ed inviati al Servizio di Anatomia Patologica per l'esame istologico.

Il referto istologico descrive la presenza di due proliferazioni endo/esofitiche, multicistiche, demarcate e pseudocapsulate che espandono la lamina propria endometriale e mostrano crescita espansiva. Nella parte

Sulla restante superficie dell'endometrio, disseminati in entrambe le corna uterine, sono presenti anche numerose strutture nodulari.

superiore (luminale) le cellule sono disposte in monostato, poggiano su una esilissima trama fibrovascolare e formano strutture villose filiformi o delimitano aree cistiche replete di muco basofilo (Figura 4).

Ogni cellula ha una forma prismatica, a margini definiti, intermedio il rapporto nucleo citoplasmatico ed abbondante il citoplasma che appare disomogeneo, vacuolizzato ed eosinofilo. I nuclei di forma ovale appaiono variamente disposti e non polarizzati, mostrano cromatina marginata ed un piccolo nucleolo tondo basofilo centrale. A questa prima parte segue una lamina propria che presenta edema ed iperemia. Infine vi è uno strato di ghiandole endometriali dilatate (Figura 5), in parte contenenti detriti e secreto. I vasi appaiono iperemici.



Figura 3 - Cane. Utero. Strutture nodulari esofitiche a larga base di impianto o peduncolate di diametro variabile da 0,5 a 1,5 cm.

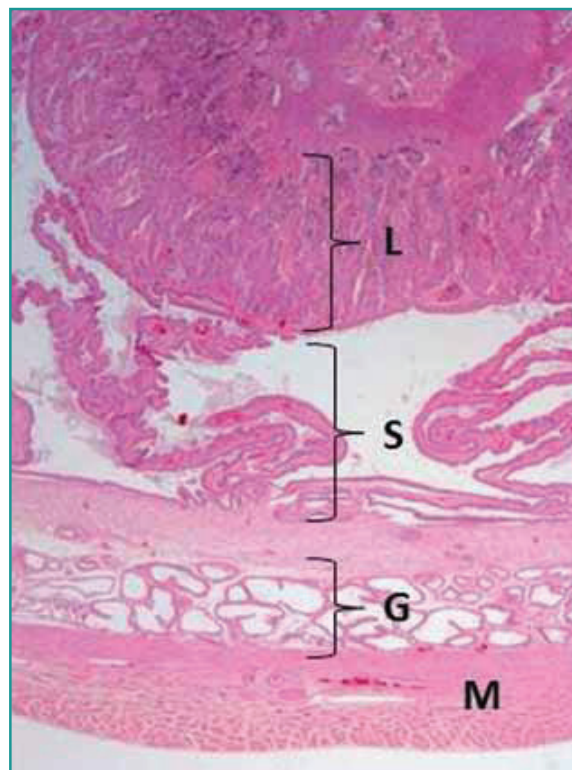


Figura 4 - Cane. Utero. Placenta normale in corso di gravidanza a termine. Nella placenta di cane si distinguono 3 strati: il labirinto (L) formato dal trofoblasto che ospita i vasi fetali e materni ed è in contatto con l'allantoide (allantocorion), lo strato spongioso (S) e quello ghiandolare (G) originati rispettivamente dalle ghiandole superficiali e profonde dell'endometrio. M: miometrio. (Steiger et al., 2006). Ematossilina-eosina (ExE), 2,5x.

Resta un'alterazione endometriale poco riconosciuta dai medici veterinari e, di conseguenza, poco diagnosticata e poco studiata dai patologi.

DISCUSSIONE

L'iperplasia endometriale pseudo-placentare è un'alterazione endometriale spesso confusa con l'IEC, ma che ne differisce nell'aspetto macroscopico (lesione focale o multifocale e non diffusa come nell'IEC), microscopico (struttura trilaminare come nella placenta) e nell'eziologia. Alla base della stessa vi è sempre uno stimolo sull'endometrio di diversa natura (biologica o fisica), che si verifica durante la fase luteale del ciclo ovarico, quando il progesterone sensibilizza l'endometrio¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹. Nel caso dell'iperplasia endometriale pseudo-placentare l'endometrio reagisce con un singolare rimodellamento proliferativo altamente organizzato, molto simile a quello che accade per i siti di placentazione durante una gravidanza fisiologica. Il suo riscontro anche in cagne gravide fa ipotizzare che non influenzi la fertilità di un soggetto. Come nell'IEC, l'aumento della progesterone-

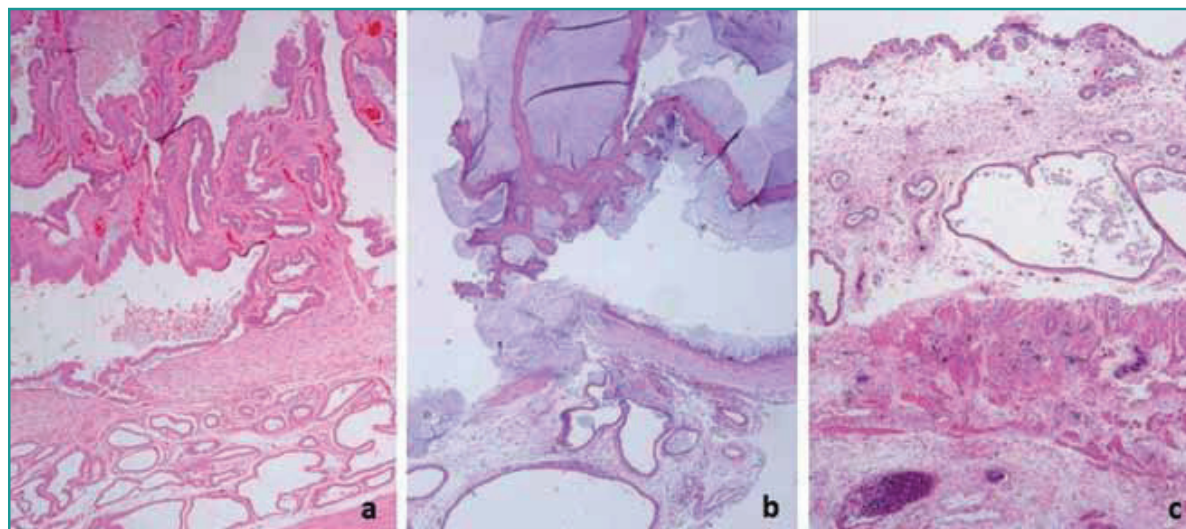


Figura 5 - Cane. Utero. **a)** Utero gravido, particolare degli strati spongioso e ghiandolare, il primo caratterizzato da strutture papillari con esile supporto stromale. EE 5x. **b)** Caso in esame. Iperplasia pseudoplacentare in cui sulla superficie endometriale appaiono proliferazioni villose in parte delimitanti spazi contenenti muco, seguite da un esile strato connettivale e da ectasia delle ghiandole endometriali. EE 5x. **c)** Endometriosi cistica. Ectasia delle ghiandole endometriali nello spessore dell'endometrio. Notare la somiglianza strutturale e stratigrafica del caso in esame (iperplasia pseudoplacentare) con l'utero gravido (strati spongioso e ghiandolare) e la divergenza con l'endometriosi cistica in cui la modificazione interessa solo le ghiandole endometriali che restano confinate nello spessore dell'endometrio.

nemia è ritenuto un fattore essenziale. Non sono stati riportati casi, finora in letteratura, di iperplasia endometriale pseudo-placentare evoluti in piometra.

Il Deciduoma è un'alterazione spontanea ma anche riproducibile sperimentalmente²⁰, in cui non è descritta una diagnosi ecografica, dal momento che il suo riscontro avviene in maniera del tutto accidentale, il più delle volte in sede chirurgica e autoptica. La sua diagnosi è esclusivamente istologica. Resta un'alterazione endometriale poco riconosciuta dai medici veterinari e,

di conseguenza, poco diagnosticata e poco studiata dai patologi¹, anche se è assodato che, pur sospettata su base macroscopica (lesione focale o multifocale a differenza della IEC che è diffusa), la diagnosi finale sia solo istologica e si basi sulla individuazione di un preciso pattern trilaminare in cui appaiono 1) proliferazioni endometriali villose immerse in muco o fuse a delimitare spazi lacunari contenenti muco, 2) a seguire un sottile strato di stroma endometriale, 3) infine uno strato di ghiandole endometriali ectasiche¹.

PUNTI CHIAVE

- Le lesioni cistiche uterine comprendono: cisti sierose, adenomi, polipi endometriali, resti cistici di condotti mesonefrici e cisti associate ad iperplasia endometriale³. Quelle che si sviluppano dall'endometrio variano notevolmente in termini di dimensione, numero, distribuzione, istomorfologia e rilevanza clinica¹⁶.
- Un particolare stato di iperplasia endometriale cistica prende il nome di Iperplasia Endometriale Pseudo-placentare, di difficile riconoscimento e, di conseguenza, poco descritta in letteratura rispetto alle più comuni alterazioni cistiche endometriali.
- In sede chirurgica, il feto è localizzato nel corno uterino di sinistra e nell'apice dello stesso corno si evidenzia anche il residuo di una camera gestazionale. Sulla restante superficie dell'endometrio, disseminati in entrambe le corna uterine, sono presenti anche numerose strutture nodulari.

- Il referto istologico descrive la presenza di due proliferazioni endo/esofitiche, multicistiche, demarcate e pseudocapsulate che espandono la lamina propria endometriale e mostrano crescita espansiva.
- L'iperplasia endometriale pseudo-placentare è un'alterazione endometriale molto simile all'IEC, nell'aspetto macroscopico e nell'eziologia. Alla base delle stesse vi è sempre uno stimolo sull'endometrio di diversa natura (biologica o fisica), che si verifica durante la fase luteale del ciclo ovarico.
- Come nell'IEC, è stato ipotizzato che tra le principali cause predisponenti vi sia lo stimolo sull'endometrio da parte di batteri che durante il calore risalgono dalla vagina fino all'utero¹¹ e che l'aumento della progesteronemia sia un fattore essenziale.

Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia (PEH) in a bitch: clinical and histopathological findings

A healthy female Labrador Retriever was referred to the Reproduction Unit for a gynecological examination and for monitoring the cycle in view of the mating. The bitch underwent natural mating and the pregnancy diagnosis was performed on the 35th day after mating. The ultrasound examination revealed a mono gestational pregnancy and the presence of a parenchymatous structure with very scarce liquid component consistent with the remaining of an empty gestational sac. At the end of the pregnancy a caesarean section was needed. The puppy was alive and apparently healthy. After ovariectomy different nodular structures were observed on the endometrium of both uterine horns. A histopathological examination diagnosed a Pseudoplacentational Endometrial Hyperplasia (PEH) a not so common pathological finding often misdiagnosed as a common cystic endometrial hyperplasia.

BIBLIOGRAFIA

- Schlafer DH, Gifford AT. Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus. *Theriogenology* 70:349-358, 2008.
- Egenvall A, Hagman R, Bonnett BN, *et al.* Breed Risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15:530-80, 2001.
- Grooters AM. Diseases of the ovaries and uterus. In: *Saunders manual of small animal practice*, Japanese edition, ed. Hasegawa A, 1997, pp. 974-986.
- Johnson CA. Diseases of the vagina and uterus. In: *Small animal internal medicine*, 3rd ed., Japanese edition, ed. Hasegawa A, 2005, pp. 906-917.
- Schlafer DH, Miller RB. Female genital system. In: *Pathology of domestic animals*, ed. Maxie MG, vol. 3, 5th ed., Elsevier Sanders, Philadelphia, 2005, pp. 429-564.
- DeBoschere H, Ducatelle R, Vermeirsch R, *et al.* Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: should the two entities be disconnected? *Theriogenology* 55:1509-19, 2001.
- Noakes DE, Dhaliwal GK, England GCW. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. *Journal of Reproductive and Fertility Supplement*. 57:395-406, 2001.
- Jones TC, Hunt RD, King NW. Genital system. In: *Veterinary pathology*. Blackwell 6th ed. 2006, pp. 1149-1221.
- McEntee K. Pseudopregnancy. In: *Reproductive pathology of domestic mammals*. Academic Press, 1990, pp. 173-174.
- Nomura K. Induction of a decidualoma in the dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 56:365-369, 1994.
- Schlafer DH, Miller RB. Female genital system. In: *Pathology of domestic animals*, ed. Maxie MG, vol. 3, 5th ed., Elsevier Sanders, Philadelphia, 2007, pp. 429-564.
- Krainz K. Über reizwirkungen von fremdkörpern auf die uterus-schleimhaut der hündin. *Archiv f Mikr Anat* 48:122-41, 1914.
- McEntee K. Reproductive pathology of domestic mammals. Academic Press, 1990, pp. 173-4.
- Schlafer DH, Miller RB. Female genital system. In: Maxie MG, editor. *Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals*. Elsevier: Saunders, 2007, pp. 429-564.
- Pretzler SD. Medical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology* 70:332-336, 2008.
- Catharina Linde-Fosberg e Annelie Eneroth. Parturition. In: *Manual of small animal reproduction and neonatology*. British Small Animal Veterinary Association. UK, 1998, pp. 127-142.
- Nomura K. Induction of a decidualoma in the dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 56:365-369, 1994.
- Nomura K, Nishida A. Histological variations of canine decidualoma induced in non pregnant horn at different stages of unilateral pregnancy. *Journal of Veterinary Medical Science* 60:623-626, 1998.
- Sato Y. Pseudo-placentational endometrial hyperplasia in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 23:1071-1074, 2011.
- Nomura K. Canine pyometra with cystic endometrial hyperplasia experimentally induced by *E. coli* inoculation. *Nippon Juigaku Zasshi* 45:237-40, 1983.