

VALUTAZIONE ECOGRAFICA IN CORSO DI ABORTO PROVOCATO CON CLOPROSTENOLO E CABERGOLINA

P. PONZIO, A. STARVAGGI CUCUZZA, C. SEMITA, G. QUARANTA

Dipartimento di Patologia Animale - Grugliasco (To)

Riassunto

Lo scopo di questa ricerca è quello di valutare la degenerazione fetale e la totale involuzione dell'utero in corso di aborto indotto farmacologicamente tramite cloprostenolo s.c. associato a cabergolina per os nella cagna. Sono state trattate 40 cagne di diverse razze solo dopo la diagnosi ecografica di gravidanza eseguita intorno alla terza settimana dopo l'accoppiamento indesiderato. La somministrazione della Pg F₂ è stata interrotta quando il monitoraggio ecografico ha confermato l'avvenuta morte fetale, così da ridurre la dose totale, rendere praticamente nulli gli effetti collaterali e senza interferire sulla corretta fisiologica involuzione uterina.

Summary

The aim of this research is to evaluate by ultrasound diagnosis foetal degeneration and total uterine involution in pharmacological induced abortion of the bitch with subcutaneous injections of cloprostenol associated to cabergoline administration per os. 40 bitches of different breed were subjected only after pregnancy ultrasonographic diagnosis executed during the 3rd week after an unwanted mating. The Pg F₂ administration was stopped when the ultrasound monitoring confirmed the foetal death, thus to decrease the total amount of the drug, to make practically void the secondary effects and not to interfere with the uterine involution.

INTRODUZIONE

In conseguenza all'aumentato interesse da parte dei proprietari nei confronti delle potenzialità riproduttive e del benessere dei propri soggetti di pregio genetico, numerosi autori hanno cercato di proporre ed utilizzare metodi farmacologici sicuri per l'induzione dell'aborto nel caso di gravidanza indesiderata.

Presso il Dipartimento di Patologia Animale dell'Università di Torino, è stato valutato un protocollo abortivo post-impianto che fa uso del cloprostenolo, una prostaglandina di sintesi, e della cabergolina, un antiprolattinico derivato ergolinico ad azione dopaminergica. All'impiego di questo protocollo è stata affiancata l'esecuzione di ripetuti esami ecografici in diversi momenti del trattamento. Ci si è proposti di raggiungere primariamente due obiettivi: 1) trattare solo i soggetti che all'esame ecografico risultano realmente gravidi; 2) interrompere la somministrazione

del cloprostenolo nel momento in cui, ecograficamente, si osserva la morte fetale e quindi il raggiungimento dello scopo prefissato.

L'utilità di tale protocollo si basa quindi sulla possibilità di eseguire solo il numero strettamente necessario di somministrazioni, di ottimizzare la sua efficacia e di ridurre gli effetti collaterali indotti dal cloprostenolo stesso.

Inoltre, si è verificato che il protocollo impiegato non interferisce con la successiva ripresa dell'attività sessuale dell'animale. Quest'ultimo vantaggio risulta essere di notevole rilevanza in tutti i casi in cui vengono trattati soggetti di alta genealogia o buoni riproduttori per i quali una corretta ripresa dell'attività riproduttiva sia auspicata.

MATERIALI E METODI

Presso il Dipartimento di Patologia Animale dell'Università di Torino, nel periodo 1999 - 2001, sono state trattate, per l'induzione dell'aborto utilizzando l'associazione di cabergolina e cloprostenolo, 40 cagne. In questo lavoro non sono stati considerati, quindi, quegli animali condotti alla visita veterinaria per diagnosi di gravidanza e risultati

negativi all'esame ecografico, eseguito al 21° giorno circa di gravidanza.

I soggetti appartenevano a diverse razze: dalmata (3), bassotto (1), dobermann (4), setter (5), fox terrier (2), leonberger (1), boxer (4) e alcuni meticci di piccola, media e grossa taglia (20), di età compresa tra i 9 mesi e gli 11 anni e tra i 3 e i 49 kg di peso.

Per tutti i soggetti esaminati è stato utilizzato un ecografo SIM 7000 CFM Challenge, dotato di sonde settoriali da 3,5 e da 7,5 MHz, impiegate a seconda della mole somatica dell'animale.

Gli esami ecografici sono stati ripetuti da 7 a 12 volte, a seconda della precocità della morte fetale e quindi al momento di sospensione del trattamento. In particolare il monitoraggio prevedeva uno schema di controllo preciso, cioè al momento della diagnosi di gravidanza, in concomitanza ad ogni somministrazione di cloprostenolo, dopo 6 e 15 giorni dalla fine del trattamento.

La preparazione del paziente per l'indagine ecografica, sia per la diagnosi di gravidanza che per i controlli in corso del trattamento, prevedeva sempre le stesse modalità: i soggetti erano sottoposti ad una dieta povera di fibre, almeno nei tre giorni precedenti la visita e tenuti a digiuno nelle 24 ore precedenti. La somministrazione di carbone vegetale è facoltativa.

Al momento dell'indagine ecografica, a ciascun animale veniva eseguita tricotomia dell'area addominale da esaminare e successivamente il paziente veniva posizionato in decubito dorsale e veniva applicato sull'addome l'apposito gel, che, permettendo un miglior contatto cute - sonda, garantiva un'immagine più nitida.

Non si è mai presentata la necessità di dover sedare gli animali.

Anche nei casi in cui il proprietario dell'animale, prendeva contatti con la struttura subito dopo l'accoppiamento veniva consigliato di presentarsi per la diagnosi di gravidanza 20- 21 giorni dopo. Altre volte, l'animale gravido veniva segnalato più tardivamente: sono state effettuate diagnosi di gravidanza anche oltre il 30° giorno post accoppiamento (p.a.).

Le immagini ecografiche erano molto variabili, sia in ri-

ferimento al numero dei feti osservati, da un minimo di 1 ad un massimo di 6, sia al loro stadio di sviluppo, ovviamente in relazione al momento della gravidanza in cui veniva eseguito l'esame.

A seguito dell'accertata gravidanza "indesiderata", si procedeva al trattamento abortigeno con associazione di cloprostenolo e cabergolina, a partire in media dal 33° giorno p.a. (min. 28 - max. 42). Il protocollo impiegato consisteva nella somministrazione di cloprostenolo (ESTROTEK®, Ati, Italia) al dosaggio di 2,3 µg/kg SC ogni 48 ore, fino all'osservazione ecografica della morte fetale. Le somministrazioni venivano precedute da atropina al dosaggio di 0,025 mg/kg IM per limitarne gli effetti collaterali (Ronsin et al. 1996). In tutti i casi veniva associata la cabergolina (GALASTOP®, Centralvet - Vetem, Italia), alla dose di 0,1 ml/kg ogni 24 ore per via orale, a partire dalla prima somministrazione in modo continuativo fino al 6° giorno dopo l'ultimo trattamento con le prostaglandine. L'associazione con la cabergolina, come segnalato anche in bibliografia, ha evitato la comparsa di al-

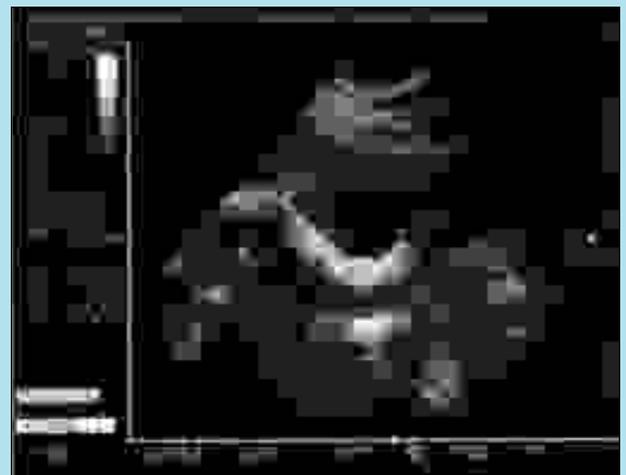


FIGURA 2 - Aspetto ecografico di un feto con segni di ossificazione intorno al 40° giorno dall'accoppiamento.



FIGURA 1 - Aspetto ecografico di una vescicola embrionale al 28° giorno dall'accoppiamento.

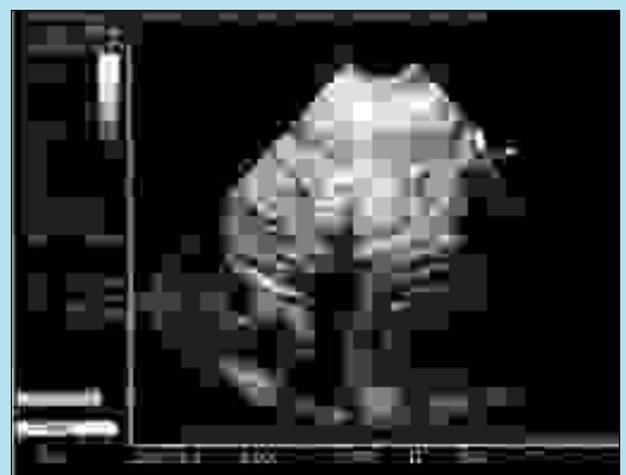


FIGURA 3 - Aspetto ecografico di un feto con segni di degenerazione post trattamento.

terazioni delle ghiandole mammarie, loro ingrossamento o produzione di latte (Aslan, 2000; Parodi, 1998; Onclin, Verstegen, 1998).

Prima di ogni trattamento la cagna veniva sottoposta ad una visita generale, con rilevamento della frequenza cardiaca e respiratoria ed in seguito veniva monitorata per circa 30 minuti, con costante controllo delle frequenze (misurate ogni 5 minuti) e dell'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Al momento del primo trattamento, poiché questo non è sempre stato eseguito al 33° giorno p.a., ma in periodi più precoci o più tardivi, si sono riscontrate diverse immagini ecografiche: vescicole embrionali di pochi centimetri di diametro a 21 giorni dall'accoppiamento, embrioni con alcuni annessi al 28° giorno, vescicole di dimensioni maggiori in epoche di gravidanza successive e feti con nuclei di ossificazione al 42° giorno.

RISULTATI

Il follow up eseguito al termine della somministrazione dell'antiprolattinico e ripetuto a distanza di un mese, ha permesso di osservare la scomparsa dei feti nel 100% dei casi (solo in tre casi si è verificata l'espulsione dei feti mentre il riassorbimento si è avuto in tutti gli altri).

Sono stati registrati, in conseguenza alla somministrazione di cloprostenolo, solo in alcuni soggetti, effetti collaterali quali vomito, diarrea, nausea, scialorrea, irrequietezza, tachipnea, tachicardia.

In tutti i casi, questi sintomi, si presentavano di minima intensità, del tutto transitori e creavano il minimo disagio nel soggetto trattato. Inoltre nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali tendevano a ridursi di entità molto rapidamente (30 minuti circa) dopo il trattamento e non sono mai stati segnalati con particolare significatività nelle sedute successive.

Un solo caso, un meticcio di 4 anni, di 3 kg di peso, ha mostrato sempre la comparsa di vomito ad ogni somministrazione e diarrea al primo trattamento. A questo soggetto è stata prescritta una terapia sintomatica a base di metoclopramide per l'intero periodo del trattamento. Il riassorbimento dei feti è risultato più lento (8 somministrazioni), ma l'efficacia del trattamento è rimasta rispettata.

Non si è mai ritenuto fosse opportuno ospedalizzare i pazienti, in quanto gli effetti collaterali si sono sempre presentati transitori e di minima rilevanza. In ogni caso, durante i trattamenti, i soggetti erano sottoposti a ripetuti controlli della frequenza cardiaca e respiratoria e per valutare la comparsa, entro 2 ore, di qualsiasi effetto secondario importante.

La degenerazione dei feti e degli invogli è stata seguita e monitorata mediante ripetuti controlli ecografici, eseguiti ad ogni somministrazione di cloprostenolo, cioè ogni 48 ore.

Mediamente la morte fetale, indicata dalla cessata attività cardiaca e dall'assenza di movimenti, si è verificata tra il 6° ed il 12° giorno dall'inizio del trattamento.

Inoltre, si è osservato come la morte fetale si sia verificata più precocemente in soggetti con un numero inferiore di feti (1 o 2 al massimo).

I segni ecografici di degenerazione fetale, rappresentati da contorni irregolari delle membrane, alterazioni della

struttura del feto, riduzione del diametro dei sacchi coriali e comparsa di una ridotta ecogenicità diffusa, (England, 1992) si osservavano in media dal 7° giorno dall'inizio del trattamento con il cloprostenolo (min. 6 - max. 9).

La scomparsa dei feti senza centri di ossificazione, quindi in quei casi in cui il trattamento è iniziato più precocemente, si è osservata in media al 16° giorno (min. 12 - max. 17).

Invece, i feti con segni di ossificazione già in atto, non erano più visibili all'esame ecografico in media dal 18° giorno post trattamento (min. 16 - max. 20).

L'ultimo controllo ecografico, eseguito circa 15 giorni dopo l'ultima somministrazione di cabergolina, quindi tra il 28° ed il 37° giorno dall'inizio del trattamento, mostrava sempre una completa involuzione dell'utero, con assunzione del tipico aspetto stratificato, osservabile anche nel post partum. In alcuni casi si è osservata la presenza di un modesto contenuto liquido dell'utero, senza però alcun significato patologico (il lume dell'utero aveva dimensioni inferiori a 2-3 mm).

Inoltre, a dimostrazione dell'assoluta innocuità di questa terapia rispetto alle potenzialità riproduttive dei soggetti trattati, tutte le cagne sono regolarmente tornate in calore al ciclo successivo, in un intervallo mai maggiore di sei mesi.

CONCLUSIONI

Con il presente studio, si è voluto sottolineare e confermare sia l'importanza dell'esame ecografico sia i vantaggi del trattamento associato cloprostenolo e cabergolina.

Mediante l'ultrasonografia è possibile da un lato diagnosticare precocemente la gravidanza, avviando al trattamento solo i soggetti positivi, e dall'altro valutare in itinere il momento idoneo per sospendere le somministrazioni mediante la valutazione di segni ecografici che indicano la vitalità degli embrioni (movimenti fetali, attività cardiaca), oppure i segni dell'avvenuta morte fetale (assenza di movimenti, arresto dei battiti cardiaci e segni di degenerazione).

Il protocollo da noi utilizzato permette, quindi, di somministrare al paziente solo la dose realmente efficace, con conseguente minore stress per l'animale trattato e senza la comparsa di modificazioni comportamentali.

Inoltre l'associazione tra cloprostenolo e cabergolina consente di incrementare gli effetti abortigeni di entrambi i farmaci riducendo i dosaggi dei singoli principi e di elaborare dei protocolli caratterizzati da una buona precocità e da un alto livello di efficacia. Parimenti gli effetti collaterali risultano essere di molto diminuiti rispetto all'uso del singolo e inoltre l'impiego della cabergolina evita la comparsa di alterazioni a carico delle ghiandole mammarie.

In un lavoro, Feldman et al. (1998) hanno indicato come più del 60% delle cagne, visitate in seguito ad un accoppiamento indesiderato, non fossero effettivamente gravide.

Molte interruzioni di gravidanza vengono proposte esclusivamente sulla base dei dati anamnestici forniti dal proprietario dell'animale, che spesso riferisce di una fuga della sua cagna o anche di aver assistito all'effettivo accoppiamento, ma non sempre questi episodi esitano in una

gravidanza. Alla luce di queste considerazioni, nel presente studio, i trattamenti abortigeni hanno avuto inizio sempre dopo il 28° giorno di gravidanza.

Un'altra considerazione positiva circa l'esecuzione del trattamento intorno al 30° giorno di gravidanza è dovuta al fatto che la morte fetale è, in questo modo, più spesso seguita da riassorbimento piuttosto che da espulsione dei feti.

Il particolare protocollo utilizzato, con la combinazione di cloprostenolo e cabergolina, si è dimostrato molto efficace, sia per la facilità di somministrazione e il minimo impegno da parte del proprietario dell'animale, sia per i minimi effetti collaterali presentati dai soggetti trattati.

I continui controlli ecografici, eseguiti ad ogni somministrazione, permettono di valutare la morte degli embrioni e di interrompere il trattamento nel momento in cui questo non è più necessario, evitando dosaggi eccessivi ed inutili.

Interrompere i trattamenti al momento della morte fetale, non interferisce con il riassorbimento o con la normale involuzione dell'utero, il quale, come osservato dalle indagini eseguite circa 15 giorni dopo l'ultima somministrazione di cabergolina, è sempre ritornato alle condizioni fisiologiche.

I tre casi in cui si è osservata l'espulsione dei feti, si è probabilmente verificata questa condizione a causa dell'inizio del trattamento in una fase già molto avanzata di gravidanza. Infatti, sono state eseguite le prime somministrazioni rispettivamente al 38° ed al 42° giorno p.a., quando i feti sono già molto sviluppati. Probabilmente in questi casi le maggiori dimensioni dei feti hanno determinato l'espulsione piuttosto che il riassorbimento.

Dai dati ottenuti si evince che il numero totale di somministrazioni viene influenzato dalla data d'inizio del trattamento abortivo (28-33 gg dopo l'accoppiamento) e dal numero presunto di feti, correlato al numero di corpi lutei sui quali devono agire i due farmaci.

L'utilizzo mirato dell'ultrasonografia per interrompere la somministrazione di cloprostenolo nel momento in cui si osserva la morte embrionale risulta minimamente invasiva e quindi si può ipotizzare che i proprietari possano meglio accettare questo tipo di approccio al problema della gravidanza indesiderata, anche se si tratta di soggetti anziani o non in perfetta salute.

Il nostro obiettivo futuro è quello di approfondire lo studio di protocolli ed esami collaterali, in modo da standardizzare un trattamento terapeutico conservativo da utilizzare soprattutto in soggetti di pregio ed alta genealogia.

Infatti, si prevede di abbinare il monitoraggio ecografico a quello ormonale non solo per confermare l'efficacia dei trattamenti, ma anche per valutare la competenza del progesterone nel sostenere la gravidanza.

Parole chiave

Cagna, ecografia, protocolli abortigeni.

Key words

Bitch, ultrasonography, abortive protocols.

Bibliografia

1. Aslan S., Erunal-Maral N., Findik M., Bastan M.A., Handler J., Aurich J.E., Arbeiter K. "Atti del Congresso di ginecologia degli animali da compagnia", Berlino, 2000
2. Concannon P.W. "Fertility regulation in the bitch: contraception, sterilization and pregnancy termination." In Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. VIII Philadelphia, WB Saunders Co, pp. 901-909, 1983
3. England G.C.W. "Ultrasound evaluation of pregnancy and spontaneous embryonic resorption in the bitch." J Small An Pract 33, 430-436, 1992
4. England G.C.W., Allen W.E. "Real-time ultrasonic imaging of the ovary and uterus of the dog." J.Reprod.Fert. Suppl.39, 91-100, 1989
5. England G.C.W. "Treatment options for unwanted mating in the bitch." Veterinary-Times: 30 (3), 14-15, 2000
6. Feldman E.C., Nelson R.W. "Endocrinologia e riproduzione del cane e del gatto" ed. UTET -Torino 2a ed., 1998
7. Fieni F., Fuhrer M., Tauturier D., Bruyas J.F., Dridi S., Siliart B., Gogny M., Dumon C. "Utilisation d'un analogue de synthèse des prostaglandines: le cloprostenol, dans l'avortement provoqué de la chienne." Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie, vol. 2, n. 4: pp. 557-572, 1989
8. Fieni F., Merot J., Tainturier D., Bruyas J.F., Battu I. "L'interruption medicale de la gestation chez la Chienne." Recueil de Medecine Veterinaire: 174 (7-8), 141-150, 1998
9. Harvey M.J.A., Cauvin A., Dale M., Lindley S., Ballabio R. "Effetti e meccanismo d'azione della cabergolina, farmaco antiprolattinico, sulla pseudogavidanza della cagna." Riv. Zoot. Vet.: 25 (2), 5-11, 1997
10. Jackson P.S., Furr B.J.A., Hutchinson F.G. "A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow-release formulations of prostaglandin analogues." J. Small Anim. Pract. 23, 287-294, 1982
11. Jochle W. "Uso terapeutico degli antiprolattinici nel cane e nel gatto: meccanismo d'azione, preparazioni disponibili, indicazioni e riscontri clinici." Riv. Zoot. Vet.: 24 (1), 31-40, 1996
12. Lein D.H. "Prostaglandins in small animal reproduction." in Morrow DA (ed.): Current Therapy in Theriogenology, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co.
13. Onclin K., Verstegen J.P. "Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonist for the termination of pregnancy in dogs." Vet. Rec. 10: 144(15):416-9, 1999
14. Parodi S.G.B. "Aborto indotto con cloprostenolo e cabergolina." Summa, vol. 5, 29-32, 1998
15. Romagnoli S., Cela M., Camillo F. "Use of prostaglandin F2 alpha for early pregnancy termination in the mismated bitch." Vet Clin North Am, Small An Pract 21: 487, 1991
16. Ronsin P., Berthelot X. "L'aborto provocato nella cagna." SUMMA, 35 (7), 1996
17. Shille V.M. "Mismating and termination of pregnancy." Vet Clin North Am (Small Anim Pract) 12: 99-106, 1982
18. Verstegen J., Onclin K. "Prolattina, antiprolattinici e funzione riproduttiva dei carnivori domestici." Riv. Zoot. Vet., 23 (2), 3-18, 1995
19. Verstegen J.P., England G.C.W. "Developments in the control of reproduction in the bitch." Second Conference of the European Society for Domestic Animal Reproduction, 1998, Keszthely, Hungary in Reproduction-in-Domestic-Animals. 34: (3-4), 381-384, 1999
20. Verstegen J.P., Onclin K., Romagnoli S. "Prolattina: funzioni fisiologiche dell'ormone ed applicazioni cliniche dell'impiego degli antiprolattinici in cagna e gatta." Riv. Zoot. Vet.: 28 (1), 3-18, 2000
21. Verstegen J.P., Bonagura J.D. "Overview of mismating regimens for the bitch" In Kirk's RW (ed.) Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice. XVIII Philadelphia, W.B. Saunders Co 2000: 947-954