

mary gland development of dairy heifers during their first gestation. *J Dairy Sci* 62: 702-714.

• Terré M, Tejero C, Bach A. 2009. Long-term effects on heifer performance of an enhanced-growth feeding programme applied during the preweaning period. *J Dairy Res* 76: 331-339.

• Whitlock BK, VandeHaar MJ, Silva LFP, Tucker HA. 2002. Effect of dietary protein on prepubertal mammary development in rapidly

growing dairy heifers. *J Dairy Sci* 85: 1516-1525.

• Zanton GI, Heinrichs AJ. 2009. Review: Limit-feeding with altered forage-to-concentrate levels in dairy heifer diets. *Prof Anim Sci* 25: 393-403.

• Zanton GI, Heinrichs AJ. 2005. Meta-analysis to assess effect of prepubertal average daily gain of Holstein heifers on first-lactation production. *J Dairy Sci* 88: 3860-3867.

MONSTRUOSIDADES Y ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LOS BOVINOS EN URUGUAY. SU IMPORTANCIA Y SIGNIFICADO.

Dr. Fernando Dutra Quintela, MsC.

DILAVE Miguel C Rubino, Laboratorio Regional Este, Avelino Miranda 2045, Treinta y Tres, Uruguay.

INTRODUCCIÓN

La presión creciente sobre los programas de mejoramiento genético para introducir nuevos toros de élite, la mayoría de los cuales son a su vez descendientes directos de antiguos toros selectos, con frecuencia se traduce en un gran número de progenie defectuosa.^{2,49} Tales defectos por lo general son esporádicos y pasan desapercibidos, raramente llegan a la consulta del veterinario o a los laboratorios de diagnóstico, y mucho menos interesan a los investigadores en salud animal que simplemente pasan por alto el problema.^{16,49} El reconocimiento de nuevos trastornos hereditarios recesivos puede ser difícil durante la propagación inicial del alelo defectuoso, y los casos iniciales puede confundirse con trastornos existentes y no investigarse adecuadamente. Recién cuando la frecuencia génica es muy alta en la población es cuando la progenie defectuosa comienza a ser motivo de preocupación por las sociedades criadoras y los investigadores, pero ya el alelo deletéreo es probable que se encuentre bien establecido en la raza.^{2, 38, 49} Desgraciadamente, esta falla en la vigilancia epidemiológica de las enfermedades hereditarias significa que las medidas de control que se implementen serán tardías, más complejas, y más costosas.⁴⁶

Antes del desarrollo de la técnica de congelación de semen, la cría de ganado se realizaba por monta natural o mediante el uso de semen fresco. La distancia geográfica, la comercialización, y los medios de transporte

restringían espacial y temporalmente el uso de los toros superiores, por lo que las anomalías hereditarias eran generalmente un fenómeno local o de alguna cabaña en particular.² Con el desarrollo de las técnicas de congelación de semen y las recientes tecnologías reproductivas de ovulación múltiple, fertilización *in vitro*, y transferencia de embriones, más un creciente comercio internacional de germoplasma de toros y vacas de élite, las anomalías hereditarias pasaron de ser un problema local a tener un impacto internacional.^{2,16,49} Miles de descendientes de los mejores toros de carne se han introducido en muchos países en un período de tiempo relativamente corto con el fin de propagar genes relacionados con rasgos económicos, tales como facilidad de parto, peso al destete, la calidad de la carne o la terneza. Por lo general, sólo se importa material genético de unos pocos animales o líneas genéticas dentro de cada raza, -en Uruguay no más de las que se pueden contar con los dedos de una mano-, con el resultado de que cualquier selección direccional intensa que se haga conduce a cierto grado de consanguinidad en el rodeo, ya que la mayoría de los descendientes están emparentados a los toros fundadores.^{16,33,47} En ganado de carne, con plantales de reproductores relativamente pequeños y la posibilidad de utilizar la inseminación artificial y transferencia de embriones, este riesgo existe si las cabañas incorporan y seleccionan cualquiera de tales genes favorables en sus plantales.^{33,38} Es importante tener en cuenta que la mayoría de los toros, o mejor dicho, todos los individuos de cualquier es-

pecie y raza, incluido el hombre, siempre son portadores de uno o más genes recesivos potencialmente deletéreos, y que la aparición de una anomalía hereditaria se produce únicamente como resultado del mayor o menor grado de consanguinidad en una población, y no por la mera presencia de dicho alelo deletéreo en los individuos.^{38,47} Los efectos de la endogamia sobre la productividad del ganado han sido reportados en la literatura y son bien conocidos, incluyen no solo una mayor probabilidad de aparición de los genes recesivos letales en el estado de homocigosis, sino también una reducción en la performance reproductiva de los animales por mayor mortalidad embrionaria, abortos y mortalidad perinatal (depresión endogámica).^{33,38,47} Y aunque la endogamia de la población local no aumente en demasía, la acumulación progresiva de alelos indeseables más tarde o más temprano resulta en la aparición de enfermedades hereditarias con un incidencia relativamente alta.^{2,38} Esta perspectiva más amplia del problema significa que las enfermedades hereditarias han alcanzado una importancia mundial en todas las razas bovinas, con las mismas anomalías diagnosticadas más o menos simultáneamente en la mayoría de los países con una importante producción bovina,^{5,19,49,50} incluido Uruguay.²⁸ Las anomalías hereditarias causadas por genes autosómicos recesivos, es decir, aquellos que se expresan como un fenotipo patológico sólo en estado de homocigosis, son los de mayor impacto y preocupación en la cría bovina, porque pueden difundirse silenciosamente durante años o décadas en la población antes de ser detectadas por primera vez.^{5,38} Si el alelo deletéreo produce un fenotipo deseable en individuos heterocigotos, tales animales pueden incluso ser seleccionados favorablemente como reproductores, aumentando más rápidamente aún la prevalencia génica en los rodeos. Un ejemplo clásico de esto es la raza Dexter, en la que los individuos heterocigóticos tienen un fenotipo compacto deseable, mientras que los individuos homocigotos son abortados debido a condrodisplasia severa.² En otros casos, la propagación del gen deletéreo es consecuencia de la deriva genética que ocurre por el uso extendido de unos pocos toros de élite genéticamente relacionados, como probablemente ha sucedido con el BLAD en la raza Holando.^{23,25} Por el contrario, las anomalías causadas por genes autosómicos dominantes o por genes recesivos ligado al cromosoma X, son menos importantes en bovinos que en humanos porque los toros portadores son

rápidamente detectados y eliminados de la cría.^{2,20}

La situación en Uruguay es bastante particular en cuanto a que la producción comercial de carne vacuna se realiza fundamentalmente con razas puras. Notoriamente la principal raza utilizada en nuestro país es el Hereford, representando el 76% de las razas carniceras registradas por la Asociación Rural del Uruguay (entre pedigrí y puro de origen) seguido por el Aberdeen Angus con un 20%.⁶ Efectivamente, Uruguay posee el rodeo Hereford puro más grande del mundo con 6 millones de cabezas. El Hereford astado predomina en las explotaciones ganaderas comerciales, 63%, seguido por el Polled Hereford 7%, Aberdeen Angus 6%, cruza 13% y otras razas 11%, no variando la proporción racial ni con tamaño del rodeo ni con las zonas de aptitud pastoril del país.⁶ El uso de semen nacional e importado (este último principalmente en Aberdeen Angus) es comúnmente utilizado en vaquillonas en predios comerciales, además de las cabañas, que en muchos casos se han transformado poco más que en multiplicadoras de genética importada. Este estrato de productores utiliza también la inseminación a tiempo fijo, el trasplante de embriones y en menor medida la inseminación in vitro. Otra característica única de las explotaciones ganaderas de nuestro país es la baja utilización de cruzamientos, -que en su mayoría se realizan sin ninguna una secuencia específica ni planificada de apareamientos-¹⁷, cuando se lo compara con otros países ganaderos (Uruguay 41% vs. 80-90% en EE.UU, Canadá, Australia y Nueva Zelanda).^{17,41} La utilización del cruzamiento es un modo seguro de protegerse contra los genes deletéreos recesivos en un rodeo de vacas comerciales, por lo que en dichos países las enfermedades hereditarias son un problema prácticamente exclusivo de las cabañas.²⁰ Se ha dicho, en otro contexto, que Uruguay es la Cabaña de América.³⁶ Siguiendo con la metáfora, podemos decir que en nuestros rodeos comerciales de razas puras, con genética importada, y prácticamente sin la utilización cruzamientos, la incidencia e importancia de las enfermedades genéticas es tan alta como debería ser en una cabaña tan vasta como extraordinaria.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS

Una terminología clara y que sea comúnmente aceptada es indispensable para una discusión satisfactoria de las enfermedades

hereditarias, ya que parte de la confusión en el diagnóstico de estas enfermedades es debido a la falta de un uso uniforme de las palabras.

En primer lugar, a diferencia de la convención en medicina clínica de dividir las enfermedades en las clases opuestas de congénitas (en el sentido de innatas, es decir, hereditarias) y adquiridas (que no se heredan), en teratología (del griego *teras*, monstruo, es decir, ciencia de los monstruos) el concepto de congénito no es contrastante sino que simplemente significa "presente al nacimiento", ya sea de origen endógeno, a partir de las células germinales (enfermedades genéticas o epigenéticas), o exógeno, a partir del medio ambiente (toxinas, virus, etc.).²⁶ Otra diferencia que conviene aclarar son los conceptos de genético (mutaciones genéticas o variaciones cromosómicas) y hereditario (transmisión de generación en generación) que a veces se confunden con el concepto de congénito. Una enfermedad puede ser hereditaria pero no congénita (p. ej., Displasia de cadera en caninos y bovinos), genética pero no hereditaria (el cáncer, por ejemplo), o puede ser congénita y hereditaria pero no genética, sino epigenética, como el síndrome de Rett en ratones y humanos,²² o incluso puede ser no-congénita, hereditaria, genética y epigenética, como la nefropatía familiar del perro de Montaña Bernés.³⁵

En segundo lugar, anomalía congénita, tal y como es utilizado acá, se define como cualquier anormalidad estructural o funcional, incluyendo las anormalidades enzimáticas, presentes al nacimiento. Anomalía (an-omalos = desigual, discontinuo), designa un hecho, es un término descriptivo, mientras que anormalidad (a-nomos = sin norma o ley), implica la referencia a un valor, es un término apreciativo, normativo.⁴ Estrictamente hablando, ser anómalo no es ser anormal, solo cuando una anomalía obstaculiza alguna función es cuando adquiere su carácter patológico.⁴ La importancia de esta distinción es que tiene en cuenta la gran diversidad de variaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, o genéticas existente entre y dentro de cualquier especie animal, y que no necesariamente son anormales (p. ej. fenotipo doble músculo en bovinos Belgian Blue). En la patología molecular de hoy, el término anomalía es preferible a "malformación" o "trastorno" que a veces se utilizan como sinónimos, porque no solo hace referencia a alteraciones morfológicas sino que también

incluye los errores bioquímicos hereditarios (errores innatos del metabolismo), tan comunes en todas las especies, y que pueden considerarse, sin violentar el lenguaje, como micro-anomalías.²⁶

A partir de esta definición puramente objetiva, las anomalías pueden clasificarse en 4 tipos de acuerdo a su grado creciente de complejidad (simples/complejas) y gravedad (nula/leves/severas): Variedades, Defectos, Heterotaxias y Monstruosidades.⁴ Las Variedades son anomalías simples que, como dijimos, no obstaculizan el cumplimiento de ninguna función ni producen deformidad, por ejemplo, un pezón supernumerario, común en todas las especies. Los Defectos son también anomalías simples, pero que imposibilitan el cumplimiento de una o varias funciones, por ejemplo, la atresia anal o el entropión en ovinos; los defectos enzimáticos pueden incluirse aquí también (por ej., MSUD en terneros). Las Heterotaxias, por su parte, son anomalías muy complejas desde el punto de vista anatómico pero que no obstaculizan ninguna función y, en general, se reconocen casualmente postmortem o radiográficamente, por ejemplo los casos raros de dextrocardia y de situs inversus en bovinos y otras especies, en las que hay una posición invertida completa de los órganos internos.¹⁴ Por último, las monstruosidades son anomalías anatómicamente muy complejas, que hacen difícil o imposible el cumplimiento de una o varias funciones y son por lo tanto letales, por ejemplo, la osteopetrosis o la artrogriposis en bovinos. La monstruosidad es la anomalía que más atención recibe y es la primera que se envía para diagnóstico por productores y veterinarios.

FRECUENCIA E IMPORTANCIA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías congénitas y hereditarias deben registrarse cuidadosamente pues las mismas pueden afectar la comercialización y exportación de reproductores y material genético de alto valor, y sus consecuencias económicas pueden ser importantes para los criadores y cabañeros, ya que los animales enfermos y los portadores emparentados, incluyendo el toro, deben ser investigados y eliminados.^{2,5,20} Su reconocimiento en veterinaria ha dependido históricamente de un sistema voluntario, no-estructurado, de observación pasiva de casos remitidos a los laboratorios de diagnóstico.² Este sistema de vigilancia pasiva ha identificado la mayoría

de los trastornos hereditarios actualmente reconocidos. Algunos países han desarrollado programas de vigilancia más intensos, diseñados para aumentar el reconocimiento precoz de las anomalías hereditarias y para disminuir el intervalo entre el caso índice de un defecto genético y la elucidación de sus características morfológicas y modo de herencia.²

Así, las estimaciones de frecuencia de las enfermedades hereditarias se basan casi exclusivamente en datos de laboratorios de diagnóstico, y la poca importancia que en general se les atribuye es en parte debida a errores de cálculo y a la mala interpretación que se hacen de dichos datos.

Prevalencia al parto

En primer lugar, la prevalencia de las anomalías congénitas normalmente se calcula como el número de terneros anómalos observados al nacer dividido por el total de terneros nacidos vivos o muertos. La prevalencia mide así las anomalías vistas al nacer, pero no incluye los fetos anómalos que no llegan a término. Por lo tanto, la prevalencia al nacimiento es menor que la incidencia real de problema, ya que en el cálculo no se incluyen los mortinatos, los abortos o la mortalidad embrionaria o fetal temprana.^{26,43} En las enfermedades hereditarias se debe tener en cuenta que los terneros anómalos encontrados al nacer son los últimos sobrevivientes de muertes que en realidad comienzan al momento de la concepción y que no se contabilizan. Por esta razón, es importante calcular por separado la prevalencia de los abortos y de las muertes embrionarias tempranas (vacas que retornan al servicio luego estar diagnosticadas como preñadas) en el rodeo, ya que un aumento en estas pérdidas pueden ser parte del mismo problema. Si la prevalencia de los abortos y pérdidas embrionarias es mayor que lo normal o promedio del rodeo, los cálculos de prevalencia específica deben entonces combinarse con la prevalencia de las anomalías para tener una idea más cabal de la verdadera entidad del problema.⁴³

Morbilidad relativa

En segundo lugar, la forma más común de expresar la frecuencia de las anomalías congénitas en un laboratorio de diagnóstico es la *morbilidad relativa cruda*, o *incidencia relativa cruda*, que se calcula como la proporción de focos con anomalías diagnosticadas sobre el

total de diagnósticos del laboratorio en cuestión. Los bajos valores de este indicador crudo es la principal razón que normalmente se expone para minimizar la importancia de las enfermedades hereditarias en las prioridades de investigación. Su promedio histórico en nuestro laboratorio es 2.3% (1990-2015) en concordancia con los datos de otros laboratorios de Uruguay y la región.³²

La morbilidad relativa cruda no es una tasa de incidencia verdadera, y su valor depende de si los factores que influyen la remisión, la disponibilidad de técnicas diagnósticas, y la proporción relativa de las enfermedades son estables a lo largo del tiempo. De las anomalías congénitas que los laboratorios pueden dar cuenta son sólo aquellas que son remitidas voluntariamente para diagnóstico y, de estas, sólo aquellas que son cuidadosamente investigadas y clasificadas. Los cabañeros raramente o nunca consultan o remiten muestras de terneros malformados para evitar el desprestigio de sus reproductores, por lo que los casos de estos predios de alto riesgo, -que son casos índices que permitirían mantener una mejor vigilancia de esta problemática-, escapan a la atención de los investigadores y nunca se contabilizan en la morbilidad relativa. Las anomalías que son obvias para el criador o el veterinario son más probables de ser reconocidas. Las anomalías esqueléticas, los trastornos neurológicos graves, y las enfermedades de la piel se reconocen fácilmente, mientras que los defectos de los órganos internos son menos obvios y a veces sólo se identifican de forma accidental. Las anomalías que involucran la mortalidad del embrión o feto son difíciles de reconocer a pesar de que son probablemente los problemas más prevalentes.^{26,43} Las anomalías de baja incidencia sólo logran ser detectadas cuando su incidencia aumenta en el rodeo a niveles que llaman la atención del productor, momento en el que la frecuencia de genes deletéreos en el rodeo de cría ya es demasiado alto.⁵ Estos casos lamentablemente muchas veces se pierden por la falta de laboratorios nacionales especializados en el diagnóstico molecular de estas enfermedades, debiéndose enviar muestras al extranjero para confirmar las sospechas, razón por la cual estas enfermedades han estado sub-diagnosticadas durante muchos años menoscabando su morbilidad relativa.

El conocimiento de la *morbilidad relativa específica*, -en lugar de la morbilidad cruda- es una forma más aproximada para estimar la

importancia de las anomalías hereditarias, ya que no solo documenta cuan severo es el problema sino que también da una idea de si la anomalía es parte de un problema mayor que involucra resorciones, muerte fetal y mortinatos. Los registros de pérdidas reproductivas de nuestro laboratorio entre 1990-2015 (N=224 focos) muestra una morbilidad específica de las anomalías congénitas de 7% para las pérdidas embrionarias (infertilidad), 5% para los abortos, y 27% para la mortalidad perinatal, revelando la importancia oculta de esta problemática poco investigada. Las anomalías congénitas (como grupo) son sólo superadas por la distocia y la leptospirosis en los focos con mortalidad perinatal, y por la leptospirosis, neosporosis y brucelosis en los focos de abortos. La cría en Uruguay no ha podido superar, en promedio, el 62% de destete en las últimas décadas,⁷ lo que afecta la eficiencia de todo el ciclo de producción de carne. No obstante, el país no dispone de da-

tos de vigilancia activa ni de la frecuencia de genes deletéreos en los rodeos de cría, por lo que la verdadera incidencia de la genética en las bajas tasas de procreo históricas en nuestros rodeos puros permanecen en la especulación.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS EN HEREFORD Y ABERDEEN ANGUS

Hay aproximadamente 479 anomalías registradas en bovinos, de las cuales 214 son caracteres de herencia mendeliana, y en 118 el gen y la mutación son conocidos.⁴⁰ Una revisión de las principales enfermedades hereditarias diagnosticadas en Uruguay se publicó recientemente.²⁸ Aquí nos referiremos sólo a algunas de las principales anomalías hereditarias de las razas Hereford y Aberdeen Angus diagnosticadas en nuestro laboratorio (región Este de Uruguay) entre 1990 y 2015 (Tabla 1).

Tabla 1. Anomalías congénitas y/o hereditarias diagnosticadas patológicamente y/o por PCR, y sospechadas pero no confirmadas, en el Laboratorio Regional Este. Se indica el número fenotípico de la condición en OMIA40

La lista no es exhaustiva de Uruguay.

*Confirmada únicamente por PCR en portadores.

ANOMALÍA	SISTEMA	OMIA	RAZA
Abraquia / Amelia	Esquelético	000002	Angus
Rinitis alérgica	Respiratorio	000027	Normando
Anencefalia / Craniosquisis	Nervioso	000044	Hereford
Artrogriposis	Esquelético	000069	Varias
Braquignatia superior y artropatía	Esquelético	000150	Angus
Cardiomiopatía de pelo crespo	Cardiovascular	000161	Hereford
Cardiomiopatía dilatada	Cardiovascular	000162	Holando
Condrodisplasia tipo Dexter	Esquelético	000187	Holando
Diplopagus / Diprosopus	Esquelético	000290	Hereford
Epidermolisis bullosa	Piel	000340	Hereford
Fibrosis hepática congénita	Hígado	000454	Angus
Displasia de cadera	Esquelético	000473	Hereford
Hidrocefalo interno	Nervioso	000489	Varias
Hipotricosis	Piel	000540	Hereford
Semialopecía congénita	Piel	000541	Hereford
BLAD*	Hemopoyético	000595	Holando
Lipomatosis congénita	Digestivo	000606	Hereford
MSUD	Nervioso	000627	Hereford, Shorthorn
Neurofibromatosis cutánea	Nervioso	000716	Angus
Osteopetrosis letal hereditaria	Esquelético	000755	Angus
Espina bifida	Nervioso	000933	Holando
Sindactilia congénita	Esquelético	000963	Angus
ANOMALÍAS SOSPECHADAS			
Baquispina	Esquelético	000151	Holando
Citruinemia	Nervioso	000194	Holando
DUMPS	Reproductivo	000262	Holando
Hidrocefalo neuropático	Nervioso	000487	Angus
Mioclonia congénita	Nervioso	000689	Hereford
Artrogriposis múltiple	Esquelético	001465	Angus
Complejo Malformación Vertebral	Esquelético	001494	Holando

Todas son enfermedades congénitas, monogénicas, autosómicas recesivas, letales, que se expresan *in utero* o poco después de nacer, con un impacto directo en los índices reproductivos. La mayoría se han detectado en la raza Hereford, pero el número de casos observados está estadísticamente dentro de lo esperado teniendo en cuenta que ésta es la raza mayoritaria del país. En la zona Este al menos, la raza Aberdeen Angus parece estar sobrerrepresentada cuando se compara la proporción racial observada en las anomalías congénitas/hereditarias y la esperada según el total histórico de fetos y terneros remitidos en el laboratorio (Prueba de bondad ajuste, Chi cuadrado = 14.95, $P < 0.001$). Es típico que los brotes sean de alta prevalencia y que aparezcan luego de la compra de algún toro en particular, indicando que la proporción de vacas portadoras asintomáticas en algunos rodeos es alta y que las mutaciones pueden estar difundidas en el país.

OSTEOPETROSIS EN ABERDEEN ANGUS

La osteopetrosis letal hereditaria (OMIA ID: 000755), o "enfermedad de los huesos de mármol" es una enfermedad hereditaria que afecta la raza Aberdeen Angus. La mutación se localiza en el gen SLC4A2 que controla la actividad de los osteoclastos, responsables del modelado y remodelado del esqueleto.³⁹ La osteopetrosis es rara en la raza Hereford, Simmental y Holando,²⁹ pero se desconoce si la mutación responsable es la misma que en la raza Angus.

Históricamente, la enfermedad en el Aberdeen Angus irrumpió con alta incidencia en EE.UU. y Canadá en los años 1960 y 1970, pero luego disminuyó gracias a las pruebas de progenie y la práctica del "escrúpulo de pedigrí", es decir, evitando la compra o uso de líneas de pedigrí sospechosas.^{29,34} La enfermedad resurgió en el 2005 en la Red Angus, con numerosos casos demostrados en laboratorios EE.UU y Canadá.^{34,39} La mutación SLC4A2 causante de la enfermedad está muy difundida en esos países, con una prevalencia de portadores heterocigotos de 9.4% en toros Red Angus de pedigrí de diferentes líneas de sangre, y de hasta 20% en vaquillonas de cabañas que utilizaban toros portadores de la línea BUF CRK ROMEO.³⁹ Semen de ésta y otras líneas de toros portadores han sido utilizados en diversas cabañas de Uruguay, donde la enfermedad se confirmó por primera vez en el año 2009 en rodeos comerciales de vacas Red Angus y cruza

negras x coloradas, todas servidas con toros Red Angus comprados en varias cabañas nacionales.¹¹ La prevalencia estimada del alelo mutante en los rodeos afectados en Uruguay es tan alta como 39.8%,²⁹ indicando que la osteopetrosis ha traspasado los planteles de pedigrí y ya está difundido en los rodeos comerciales.

La osteopetrosis cursa con abortos a término, distocia y mortalidad perinatal, con una prevalencia de hasta 8% de mortinatos. Los fetos y terneros afectados se reconocen fácilmente ya que son de cuerpo corto y grueso, frente abovedada, nariz desviada y severo braquignatismo inferior, con los molares amontonados en el medio de la rama mandibular. La cavidad craneana es estrecha y deformada causando severa hernia de cerebelo y bulbo. Los huesos largos son duros, pero frágiles, y tienen la diáfisis estrecha y las metáfisis y epífisis ensanchadas. Carecen de médula ósea, estando la cavidad medular rellena de hueso esponjoso en forma de "doble cono". Histológicamente, la enfermedad se caracteriza por osteosclerosis difusa, severa, ausencia de modelado y remodelado óseo, y con osteoclastos escasos, inactivos, y picnóticos.^{11,39}

El diagnóstico a campo puede hacerse reconociendo el braquignatismo e identificando el hueso endocondral en doble-cono en la médula ósea de los huesos largos, siendo el húmero, -cortado sagitalmente-, el mejor hueso para ello. La mutación en enfermos y portadores se confirma por la técnica de PCR

BRAQUIGNATIA SUPERIOR Y ARTROPATÍA EN ANGUS

La Braquignatia superior (prognatismo) asociada con artropatía generalizada (OMIA ID: 000150), es una anomalía congénita muy rara, descrita en la raza Aberdeen Angus en EE.UU,²⁴ y de la cual algunos brotes se han registrado en rodeos comerciales de nuestro país. La mutación y forma de herencia aún no se conoce. Esta anomalía es un ejemplo de una falla en la embriogénesis. Se cree que es debida a una menor cantidad y/o calidad de glicosaminoglicanos, lo que altera la migración de las células de la cresta neural y las células ectomesenquimales de los arcos branquiales, resultando en las deformidades faciales y de los cartilagos articulares.²⁴ En nuestro país, la prevalencia al nacer de la anomalía en un predio donde la enfermedad ocurrió 2 años seguidos en vacas y vaquillonas servidas con el mismo toro Aberdeen An-

gus, comprado en una cabaña de zona, fue de 16% y 36%. Los terneros afectados mueren entre 1 y 90 días después de nacidos debido a la dificultad para calostro, mamar y caminar.

Al nacer, los terneros son más pequeños y delgados, pasan mucho tiempo echados, o caminan encorvados apoyados en las puntas de las pezuñas. Característicamente, la cabeza es dolicocefala, el maxilar superior es más corto que la mandíbula, con la línea del morro detrás o a nivel de los incisivos, y todas las grandes articulaciones diartrodiales de los 4 miembros están engrosadas, con lesiones de artrosis (osteoartritis) de severidad variable y sinovitis supurativa en algunos casos. Histológicamente, la matriz intercelular de los cartílagos articulares y de las placas de crecimiento presentan degeneración y pérdida irregular de la metacromasia y de la afinidad tintorial, hay proliferación de condrocitos, las columnas de osificación están desordenadas, y la osificación endocondral es irregular.²⁴

No hay pruebas de laboratorio para esta enfermedad y el diagnóstico es clínico-patológico por los signos y lesiones características.

MSUD EN HEREFORD

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) o Enfermedad de la orina con Olor a Jarabe de Arce (OMIA ID: 000627) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, que ocurre principalmente en la raza Hereford mocho y astado, Shorthorn, y sus cruza.¹⁹ El MSUD es un ejemplo clásico de las enfermedades llamadas "errores innatos del metabolismo". Está causada por una mutación (Hereford: 248CT, Shorthorn: 1380CT) en uno de los genes que codifica para la enzima -cetoácido deshidrogenasa E1 (BCKDC), cuya deficiencia bloquea el catabolismo de los aminoácidos ramificados leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos alfa-cetoácidos, responsables del *status spongiosus* en el sistema nervioso central y el fuerte olor a azúcar quemada en la orina.²¹ Ambas mutaciones están presentes en nuestros rodeos, existiendo casos de terneros enfermos cruza HERxShorthorn que son heterocigotos compuestos.¹²

La enfermedad está diagnosticada en Australia, Argentina, Nueva Zelanda Estados Unidos, Reino Unido y Canadá.^{3,18,19} En Uruguay, MSUD se diagnosticó por primera vez en el 2007 y ocurre con cierta frecuencia en

predios comerciales con rodeos Polled Hereford, Hereford astado, y cruza Hereford x Shorthorn.

La prevalencia al nacimiento registrada es de 2,3% - 4,1%, pero debido a que la placenta del bovino es poco eficiente en la homeostasis de aminoácidos y cetoácidos, la enfermedad puede cursar también con partos prematuros, abortos y baja preñez, que no se contabilizan en esta tasa.^{3,19} Se ha estimado una prevalencia de portadores heterocigotos de 35,7% en rodeos de cría afectados de nuestra región.²⁹ Los terneros son normales al nacer, pero con el consumo de calostro y leche altos en aminoácidos ramificados, los metabolitos tóxicos se acumulan en sangre causando en pocos días un cuadro clínico nervioso severo caracterizado por depresión, rigidez, convulsiones intermitentes, opistótonos y muerte.¹⁹ No hay lesiones macroscópicas. Las lesiones microscópicas en el sistema nervioso central son muy características, observándose edema severo de mielina con *status spongiosus* a lo largo del neuroeje, principalmente en el cerebelo, sustancia blanca subcortical, mesencéfalo y formación reticular del bulbo, y menos en la médula espinal.^{12,50}

El diagnóstico de la enfermedad se realiza por las lesiones histológicas características y se confirma por la técnica de PCR-RFLP.^{21,28} La determinación de los niveles de aminoácidos y alfa-cetoácidos ramificados en sangre tiene también valor diagnóstico pero es costoso y poco práctico en condiciones de campo.

CARDIOMIOPATÍA DE PELAJE CRESPO EN HEREFORD

La cardiomiopatía asociada al pelaje crespo (OMIA ID: 000161) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, diagnosticada en 1967 en terneros de la raza Polled Hereford y Hereford en Australia donde su prevalencia al nacer puede superar el 2.2% en algunos rodeos.⁴⁵ Los terneros crespos son homocigotos para la mutación del gen no-desmosómico *Nkip1*, que es un buen ejemplo del fenómeno de pleiotropía, ya que es responsable tanto del fenotipo crespo como de la cardiomiopatía letal que lo acompaña.⁴⁴ En Uruguay la enfermedad se reconoció por primera vez en 1996 y ocurre en algunas líneas Polled Hereford muy populares tanto en cabañas como predios comerciales.¹⁰ La prevalencia registrada al nacimiento varía de 3.7% a 5.7%, sin contabilizar los partos prema-

turos y abortos que también ocurren en esta enfermedad. El nacimiento esporádico de terneros crespos es muy conocido entre los criadores de la raza, y el hecho que los brotes aparezcan con la compra de nuevos toros indica una alta prevalencia de heterocigotos, estimada en 36.4% en rodeos afectados de nuestra región.²⁸

Los terneros afectados se identifican fácilmente al nacer por su pelaje encrespado o enrulado muy característico. Algunos nacen muertos, pero la mayoría mueren entre 1-30 días postparto, luego de presentar dificultad respiratoria, arritmias ventriculares, intolerancia al calor y muerte cardíaca súbita después de un ejercicio.^{45,48} Solo unos pocos sobreviven más allá de los 6 meses. A la necropsia, lo más distintivo es el gran tamaño del corazón, que llega a pesar hasta 550 g ó 1.5% del peso corporal, cuando lo normal para la raza es <220-250 g ó <0.9% máximo.¹⁰ Las paredes ventriculares y especialmente el tabique interventricular están muy hipertróficos y obliteran casi completamente ambas cavidades ventriculares. Histológicamente, las fibras miocárdicas están hipertrofiadas y muy desorganizadas formando ondas sinuosas y bandas entrelazadas. Puede haber fibrosis en casos prolongados.⁴⁵ En la piel, los folículos pilosos están curvados en forma de tirabuzón o media hélice, y las glándulas sebáceas son atróficas y escasas.¹⁰

El diagnóstico a campo se realiza por el pelo encrespado característico, pero el examen post-mortem debe realizarse en todos casos para confirmar las lesiones cardíacas. La razón peso del corazón / peso vivo es una forma sencilla de detectar la cardiomiopatía. Recientemente se ha introducido la técnica de PCR que puede ayudar en la investigación y control de la enfermedad.⁴⁴

SINDACTILIA EN ANGUS

La sindactilia o "pie de mula" (OMIA 000963-9913) es una anomalía congénita de la parte distal de una o más extremidades caracterizadas por la fusión parcial o completa de los dedos funcionales III y IV.³⁰ En Angus, Holando y Simmental, la anomalía se ha relacionado a diferentes mutaciones en el mismo gen LRP4 (heterogeneidad alélica), el cual modula la morfogénesis ósea y el desarrollo de los miembros.⁸ La sindactilia es de transmisión autosómica recesiva, y de penetrancia incompleta y expresión variable, ya que el número de extremidades afectadas y el grado de fusión de los dedos es variable y puede

incluso ser normal aún en animales homocigotos. La distribución mundial de esta anomalía en la raza Holando se debe principalmente al amplio uso de toros portadores y a la ventaja selectiva de vacas heterocigotas, que producen significativamente más leche y grasa que las homocigotas normales.⁸

En Uruguay, la sindactilia se diagnosticó en terneros hijos de vacas cruza AngusxRed Angus servidas con toros Red Angus, siendo la mutación comprobada diferente a la del Holando.⁴² En Angus, la sindactilia afecta generalmente los 4 miembros, los animales caminan con dificultad y son inviábiles por la dificultad para mamar.³⁰ La fusión es completa o casi completa y típicamente las pezuñas fusionadas son deformes y tienen la apariencia de un cono truncado con la base en la banda coronaria. Hay o puede haber sinostosis carpiana y tarsiana, hemimelia de tibia, y fusión de cóndilos metacarpianos y metatarsianos. El diagnóstico clínico es sencillo pero el examen postmortem es necesario para detectar las anomalías esqueléticas. El análisis molecular de ADN por la técnica de PCR permite identificar la mutación específica de esta anomalía para el Angus, confirmar la enfermedad, y eliminar los reproductores portadores de la misma.⁴²

EPIDERMOLISIS BULLOSA EN HEREFORD

La epidermolisis bullosa (EB) es un grupo heterogéneo de genodermatosis mecano-bulosas caracterizadas por la formación de ampollas y ulceraciones en la piel y mucosas ante traumas de poca importancia.¹³ La EB puede ser de tipo simple, de unión o juntura, o distrófica, según que la separación dermo-epidérmica se produzca a nivel de los queratinocitos basales, la lámina lúcida, o la dermis superficial, respectivamente. En bovinos, la EB es autosómica recesiva y ocurre en las razas Simmental, Brangus, Rotes Höhenvieh y Holando,^{1,15} habiéndose reportado en Hereford en Uruguay en el 2007 por la mutación en el gen de la citoqueratina BK5,^{9,27} y en Dinamarca en el 2015 por en el gen de la gama laminina 2.³⁷ La EB era mal diagnosticada antiguamente como epitelio-génesis imperfecta.

La enfermedad es rara pero ocurre en rodeos Hereford comerciales con alta consanguinidad. Los terneros afectados presentan al nacer, o desarrollan a los pocos días de nacidos, bullas y ulceraciones sangrantes extensas, especialmente en los extremos distales de

los 4 miembros en los que hay desprendimiento de la piel y el rodete coronario, con exungulación en los casos más severos ("enfermedad de las patas rojas"). La formación de vesículas y bullas y la ulceración son también severas en el morro, paladar duro y blando, lengua, y esófago. Solo una leve presión tangencial es suficiente para desprender fácilmente la piel o la mucosa del morro o boca. La enfermedad es invariablemente fatal por inanición y sepsis secundaria y la eutanasia es recomendable por razones humanitarias. El examen histopatológico en los márgenes de las bullas recientes muestra el desprendimiento nítido de la epidermis a nivel de la unión dermis-epidermis, numerosos cuerpos de inclusión eosinofílicos de tonofilamentos en la epidermis, y apoptosis aisladas de queratinocitos basales.^{9,15} El interior de las bullas está vacío o con escasos eritrocitos, y no hay reacción inflamatoria en la dermis. El diagnóstico se realiza por las lesiones características de piel y mucosas y puede confirmarse por la técnica de PCR-RFLP para la mutación gen de la queratina BK5.²⁷ La técnica de PCR de permite identificar tanto los portadores heterocigotos, que generan 3 bandas al corte 173 pb, 118 pb y 55 pb, como los enfermos con una única banda de 173 pb, y los animales sanos que presentan 2 bandas de 118 pb y 55 pb, lo que facilita el control de la enfermedad.²⁷

BIBLIOGRAFÍA

- Agerholm J. (1994). Congenital generalized Epidermolysis bullosa in a calf. *Zentralbl Vet Med.* 41:139-142.
- Agerholm J. (2007). Inherited disorders in Danish cattle. *Apmis*,115(s122), 1-76.
- Baird J; Wojcinski Z; Wise A y col. (1987). Maple syrup urine disease in five Hereford calves in Ontario. *Can Vet J* 28:505-511.
- Canguilhem G. (1991). The normal and the pathological. Translated by Carolyn R. Fawcett and Robert S. Cohen, with an introduction by Michel Foucault. Zone Books, Broadway, Suite 608, New York, NY 10012, 300pp.
- Čitek J, Bláhová B. (2004). Recessive disorders: a serious health hazard?. *J Applied Biom*, 2, 187-194.
- DIEA (2003). La ganadería en Uruguay. Contribución a su conocimiento. [En línea]. Montevideo: MGAP. Consultado 24 de Marzo 2016. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/portal/page.aspx?2.diea,diea-pub-ganaderia,O.es,0,>
- DIEA (2012). Anuario estadístico agropecuario 2012 [En línea]. Montevideo: MGAP. Consultado

24 de Marzo 2016. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/Dieaanterior/Anuario2012/DIEA-Anuario-2012web.pdf>.

- Drögemüller C, Leeb T, Harlizius B, y col. (2007). Congenital syndactyly in cattle: four novel mutations in the low density lipoprotein receptor-related protein 4 gene (LRP4). *BMC genetics*, 8(1), 1.
- Dutra F, Baroni L. (2007). Epidermolisis bullosa hereditaria en terneros Hereford en Uruguay. XXXV Jornadas Uruguayas de Buiatría, Paysandú, Uruguay, pp270-271.
- Dutra F, Castro A, Mayol C. y col. (2011). Cardiomiopatía congénita asociada al pelaje crespo en terneros Polled Hereford en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*. 47 (183) 17-23.
- Dutra F, Quinteros C, Baroni L, y col. (2012). Osteopetrosis letal hereditaria (enfermedad de los huesos de mármol) en terneros Aberdeen Angus en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 48:23-29.
- Dutra F, Romero A, Quinteros C, y col. (2015). MSUD (Maple Syrup Urine Disease) en terneros Polled Hereford y cruza Polled Hereford x Shorthorn en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 51:14 - 25
- Fine J, Eady R, Bauer C, y col. (2000). Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42:1051-1066.
- Fisher K, Wilson M, Partlow G. (2002). Abdominal *situs inversus* in a Holstein calf. *Anat. Rec.* 267: 57-51.
- Ford C, Stanfield M, Spelman R, y col. (2005). A mutation in bovine keratin 5 causing epidermolysis bullosa simplex, transmitted by a mosaic sire. *J Invest Dermatol* 124:1170-1176.
- Gentile A., Testoni S. (2006). Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slov Vet Res*, 43:17-29.
- Gimeno, D., Avendaño, S., Navajas, y col. (2002). Utilización de cruzamientos como herramienta para el aumento del beneficio económico: marco general. INIA Seminario de actualización técnica: Cruzamientos en bovinos para carne, 23 de agosto de 2002, INIA, Tacuarembó, p. 5-9
- González N, Uzal F, Videla N, y col. (1997). Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Leucinosis) en terneros en Argentina. *78:243-248*.
- Harper P, Healy P, Dennis J. (1990). Maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria). *Am J Pathol.* 136:1445-1447.
- Healy P. (1996). Testing for undesirable traits in cattle: An Australian perspective. *J Anim Sci* 74:917-922.
- Healy P, Dennis J, Windsor P, y col. (2002). Genotyping cattle for Inherited Congenital Myoclonus and Maple Syrup Urine Disease. *Aust Vet J* 80:695-697.
- Jaenisch R, Bird A. (2003). Epigenetic regula-

tion of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245-254.

• Jánosa Á, Dohy J, Baranyai B. (1999). Comparison of milk production of the progeny of BLAD-carrier and healthy Holstein bulls in Hungary. *Acta Vet Hung* 47:283-289.

• Jayo M, Leipold H, Dennis S, y col. (1987). Brachygnathia superior and degenerative joint disease: a new lethal syndrome in Angus calves. *Vet Pathol* 24:148-155.

• Jørgensen C, Agerholm J, Pedersen J, y col. (1992). Bovine leukocyte adhesion deficiency in Danish Holstein-Friesian cattle. I. PCR screening and allele frequency estimation. *Acta Vet Scand*, 34:231-236.

• Kalter, H. (2010). Teratology in the twentieth century plus ten. ©Springer Science & Business Media, B.V. 2010, Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 271pp.

• Kelly L, Trenchi G, D'Agosto S, y col. (2010). Molecular diagnosis of inherited diseases. Poster y presentación oral para el XXVI World Buiatrics Congress Santiago-Chile 14 al 18 de noviembre de 2010.

• Kelly L, Dutra F, Trenchi G, y col. (2012). Diagnóstico molecular de enfermedades bovinas hereditarias presentes en el Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 48:3-11.

• Leipold H. (1977). Osteopetrosis in Angus and Hereford Calves. *Am J Pathol* 86:745-748.

Leipold H, Schmidt G, Steffen, y col. (1998). Hereditary syndactyly in Angus cattle. *J Vet Diag Invest* 10:247-254.

• Leipold H, Cook E. (1977). Animal model: Osteopetrosis in Angus and Hereford calves. *Am J. Pathol* 86:745-748.

• Marcolongo-Pereira C., Schild A, Soares M, y col. (2010). Defeitos congênitos diagnosticados em ruminantes na Região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras*, 30:816-826.

• McDaniel B. (2001). Uncontrolled Inbreeding. *J Dairy Sci* 84(E. Suppl.):E185-E186.

• Meyers S, McDaniel T, Swist S, y col. (2010). A deletion mutation in bovine SLC4A2 is associated with osteopetrosis in Red Angus cattle. *BMC Genomics*.11:337-351 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/337>

• Minkus G, Breuer W, Wanke R, y col. (1994). Familial nephropathy in Bernese mountain dogs. *Vet Pathol* 31:421-428.

• Montossi F, Ravagnolo O, Chiappesoni G. (2008). Uruguay "Cabaña de América", el rol de la innovación tecnológica para alcanzar este objetivo País. *Jornadas uruguayas de Buiatría, Paysandú*, 12, 13 y 14 de junio de 2008.

• Murgiano L, Wiedemar N, Jagannathan V, y col. (2015). Epidermolysis bullosa in Danish Hereford calves is caused by a deletion in LAMC2 gene. *BMC Vet Res* 11:23. DOI 10.1186/s12917-

015-0334-8

• Nicholas F. (2010). Singles genes in populations. En: *Introduction to Veterinary Genetics*. F.W. Nicholas, 3rd. ed. 2010, Blackwell Publishing Ltd., Iowa, EE.UU., pp121-138.

• O'Toole D, Swist S, Steadman L, y col. (2012). Neuropathology and craniofacial lesions of osteopetrotic Red Angus calves. *Vet Pathol* 49:746-754.

• Online Mendelian Inheritance in Animals, OMI. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney, 24/03/2016. World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/>.

• Pereyra F, Urioste J, Gimeno D, y col. (2015). Parámetros genéticos en la etapa de cría para el cruzamiento entre Hereford y Angus en campo natural. *Agrociencia Uruguay* 19:140-149.

• Romero A, Romero A, Montenegro M, y col. (2015). Identificación de la mutación a/g en el exón/intrón 37 del gen *lrp4* asociada a sindactilia en un ternero Aberdeen Angus en Uruguay (primer reporte). *XLIV Congreso Argentino de Genética*. Mar del Plata, Argentina, *J Basic & Applied Genet. Suppl.*, v. 26, no. 1 (2015), p133

• Rousseaux C, Ribble C. (1988). Developmental Anomalies in Farm Animals: II. Defining Etiology. *Can Vet J* 29:30-40.

• Simpson M, Cook R, Solanki P, y col. (2009). A mutation in NFKappaB interacting protein 1 causes cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Poll Hereford cattle. *Animal genetics* 40:42-46.

• Storie G, Gibson J, Taylor J. (1991). Cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Hereford cattle. *Aust Vet J* 68:119.

• Teseling C, Parnell P, Villalobos N, (2013). How Angus breeders have reduced the frequency of deleterious recessive genetic conditions. En *Proceedings of the Twentieth Conference of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics, Translating Science into Action*, Napier, New Zealand, 20th-23rd October 2013. (pp. 558-561). Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics.

• Weigel K. (2001). Controlling inbreeding in modern breeding programs. *J Dairy Sci* 84, E177-E184.

• Whittington R, Cook W. (1988). Cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Poll Hereford cattle: electrocardiographic findings in affected and unaffected calves. *Aust Vet J*. 65:341-344.

• Whitlock B, Kaiser L, Maxwell S. (2008). Heritable bovine fetal abnormalities. *Theriogenology*, 70:535-549.

• Windsor P, Kessell A, Finnie J. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia. V: congenital neurogenetic disorders of cattle. *Aust Vet J* 89:394-401.