

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**REVISIÓN DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES**

**CONGÉNITAS Y GENÉTICAS EN BOVINOS:**

**ESTUDIO DE UN CASO DE AGENESIA ANAL EN BOVINOS**

Por:

LEYS RUÍZ DÍAZ, Sebastián <sup>♠</sup>  
RIVIEZZI FERNÁNDEZ, Diego Paolo <sup>♠</sup>



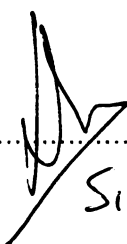
TESIS DE GRADO presentada como uno de los requisitos para obtener el título de Dr. en Ciencias Veterinarias.  
Orientación: Producción Animal

MODALIDAD: Estudio de caso

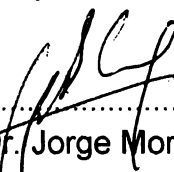
**PAYSANDÚ**  
**URUGUAY**  
**2012**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Presidente de Mesa:

  
.....  
Silvana Khoubi

Segundo Miembro (Tutor):

  
.....  
Dr. Jorge Moraes


Tercer Miembro:

  
.....  
FERNANDO DURAN

Cuarto Miembro (Co- Tutor)

  
.....  
Dr. Fernando Nan


Quinto Miembro (Co- Tutor)

  
.....  
Dra. Lucy Kelly

Fecha:

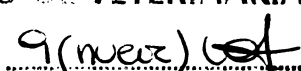
..... 8/8/2012 .....

Autores:

  
.....  
Sebastián Leys Ruíz Díaz

  
.....  
Diego Paolo Riviezi Fernández

FACULTAD DE VETERINARIA

Aprobado con ..... 9 (nueve) vot .....  


## **AGRADECIMIENTOS**

- A nuestras familias por el apoyo brindado en todas las etapas de esta larga carrera, a nuestras amistades tanto de la vida como de la carrera y a todos aquellos que compartieron muchos momentos con nosotros.
- A nuestro tutor, el Dr. Jorge Moraes por habernos guiado en nuestro último proyecto y por todos los aportes realizados tanto en este trabajo como en el resto de la carrera.
- A los co-tutores, el Dr. Fernando Nan y la Dra. Lucy Kelly por la dedicación, tiempo, generosidad que nos brindaron para llevar a cabo esta tesis en todos los momentos.
- A los integrantes del Laboratorio Miguel C. Rubino, Paysandú. Uruguay, principalmente a la Dra. Carolina Matto y el Dr. Rodolfo Rivero por su dedicación tanto en este trabajo como en el último tramo de la carrera.
- Al Dr. Alfredo Ferraris por interactuar en esta tesis con el aporte del material.
- A la familia Yinella por la colaboración hacia nosotros poniendo a disposición su establecimiento.
- A la Dra. Silvia Lambí por su disposición y ayuda permanente al facilitarnos un valioso material que nos aportó, y que nos resultó muy útil y también por su tiempo de dedicación en la fase de ordenamiento del trabajo.
- A los Sres. Ángel Colombino y Diego Mosqueira, por su colaboración permanente en el trabajo de campo tanto en este proyecto como en el día a día vivido en la Estación Experimental Dr. Mario A. Cassinoni. .
- Al personal de la biblioteca de Facultad de Veterinaria y especialmente a las licenciadas Rosina Vilaró y Ruth Santestevan, por su apoyo permanente en la búsqueda realizada y también por facilitarnos enormemente en el acceso al material y guiarnos en el armado de la bibliografía.
- A la Prof. Adjunta Carmen Silvia Gallo Muniz - Encargada del Área de Inglés de Facultad de Veterinaria, por la traducción del ABSTRACT.

## TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	7
RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
ENFERMEDADES CONGÉNITAS.....	10
DEFECTO GENÉTICOS.....	11
ALTERACIONES MONOGÉNICAS.....	12
ALTERACIONES DE TIPO POLIGÉNICAS.....	12
ALTERACIONES CROMOSÓMICAS.....	12
ETIOLOGÍA.....	12
DIAGNÓSTICO.....	13
IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS.....	14
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	15
PRINCIPALES ENFERMEDADES HEREDITARIAS A NIVEL MUNDIAL.....	15
ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO.....	15
Freemartínismo.....	15
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD .....	17
Reordenamientos cromosómicos.....	17
Translocaciones cromosómicas.....	17
PATOLOGÍAS HEREDITARIAS.....	18
ASOCIADAS A MUTACIONES GÉNICAS.....	18
Inmunodeficiencias.....	18
Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD).....	18
Deficiencia hereditaria enzimática.....	19

Citrulinemia bovina.....	19
Deficiencia de la Uridina Monofosfato Sintasa (DUMPS).....	20
Síndrome de la orina con olor a jarabe de arce bovina.....	20
Defectos hereditarios del sistema circulatorio.....	21
Cardiomiopatía congénita asociada al pelaje crespo.....	21
Porfiria congénita hereditaria.....	22
Protoporfiria hereditaria.....	23
Deficiencia del factor XI.....	24
Defectos hereditarios del sistema nervioso.....	25
Síndrome de mioclonias congénitas hereditarias o ICM.....	25
MSUD.....	25
ICM.....	25
Alfa Manosidosis.....	27
Beta Manosidosis.....	28
Defectos cerebelosos congénitos hereditarios.....	28
Mioclonia congénita hereditaria (edema neuroaxial hereditario).....	29
Defectos hereditarios del sistema músculo esquelético.....	29
Enfermedades hereditarias de los huesos.....	30
Osteopetrosis congénita.....	30
Osteoartritis hereditaria.....	31
Osteogénesis imperfecta hereditaria.....	32
Enanismo hereditario.....	32
Enanos bufadores (mucopolisacáridos).....	32
Acondroplasia congénita hereditaria con hidrocefalia.....	33
Aracnomelia hereditaria (condrodiasplasia hereditaria).....	33
Prognatismo.....	33
Braquignatia.....	34
Polidactilia.....	34
Sindactilia.....	34

Enfermedades hereditarias de las articulaciones.....	34
Artrogriposis.....	35
Enfermedades hereditarias de los músculos.....	35
Hernias umbilicales.....	35
Hiperplasia de las miofibrillas (musculación doble).....	37
Defectos hereditarios de la Piel.....	37
Epidermolisis Bullosa.....	38
Hipotricosis congénita hereditaria.....	38
Ictiosis congénita hereditaria (enfermedad de las escamas de pescado).....	39
Defectos hereditarios del Aparato Digestivo.....	39
Estenosis recto-vaginal hereditaria.....	39
Defectos hereditarios del Aparato Reproductor.....	40
Anomalías del desarrollo testicular y escrotal.....	40
Otros defectos hereditarios.....	41
<i>Schistosomus reflexus</i> .....	42
Síndrome de Chediak- Higashi.....	42
ENFERMEDADES GENÉTICAS DIAGNOSTICADAS EN URUGUAY.....	43
AGENESIA ANAL.....	46
OBJETIVOS.....	48
Generales.....	48
Específicos.....	48
MATERIALES Y MÉTODOS.....	49
Descripción del caso.....	49
RESULTADOS.....	50
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55

## **LISTA DE CUADROS Y FIGURAS**

CUADRO I: Síntesis de Freemartínismo.....	15
CUADRO II: Síntesis de la translocación 1/29.....	17
CUADRO III: Síntesis de las Inmunodeficiencias.....	18
CUADRO IV: Síntesis de las deficiencias hereditarias enzimáticas.....	19
CUADRO V: Síntesis de los defectos hereditarios del sistema circulatorio.....	21
CUADRO VI: Síntesis de los defectos del sistema nervioso.....	25
CUADRO VII: Síntesis de las enfermedades hereditarias de los huesos.....	30
CUADRO VIII: Síntesis de las enfermedades hereditarias de las articulaciones.....	34
CUADRO IX: Síntesis de las enfermedades hereditarias de los músculos.....	35
CUADRO X: Síntesis de los defectos hereditarios de la piel.....	37
CUADRO XI: Síntesis de los defectos hereditarios del aparato digestivo.....	39
CUADRO XII: Síntesis de los defectos hereditarios del aparato reproductor.....	40
CUADRO XIII: Síntesis de otros defectos hereditarios.....	41
CUADRO XIV: Síntesis de las enfermedades genéticas diagnosticadas en Uruguay.....	43
CUADRO XV: Enfermedades genéticas sospechadas en Uruguay.....	45
FIGURA 1: Ternero con cola quebrada.....	50
FIGURA 2: Ausencia de ano; presencia de clítoris.....	50
FIGURA 3: Agujero oval persistente.....	52
FIGURA 4: Conducto arterioso persistente.....	52
FIGURA 5: Pene bifido.....	52
FIGURA 6: Fístulas viscerales pelvianas.....	52
FIGURA 7: Vísceras pelvianas con contenido gaseoso.....	52
FIGURA 8: Vesícula biliar hemorrágica.....	52

## RESUMEN

Con el objetivo de contribuir al estudio de las enfermedades genéticas que afectan a los bovinos y frente a la presentación de un caso de agenesia anal en un ternero por malformaciones congénitas, se estudiaron los hallazgos anatómicos y patológicos. Se realizó una revisión bibliográfica de las principales enfermedades congénitas diagnosticadas tanto mundialmente como a nivel nacional. El caso se presentó en un establecimiento del departamento de Paysandú en el cual los animales que se utilizaban durante la reproducción tenían cierto grado de parentesco. El ternero nació por parto normal, y era hijo de una vaca cruce Holando x Normando, boca llena, de 2ª. Cría. Se llevó el animal a la Estación Experimental "Dr. Mario A. Cassinoni" (EEMAC), Paysandú- Uruguay, donde permaneció durante 5 días, en los cuales se les realizaron los exámenes clínicos y colaterales respectivos. Posteriormente se trasladó el animal al Laboratorio Regional Noroeste "Miguel C. Rubino" donde se sacrificó y se le realizó la necropsia. Como principales hallazgos anatómicos podemos mencionar la ausencia del ano, la presencia de los testículos y por detrás de estos un clítoris.

Los signos clínicos encontrados fueron depresión, anorexia, distensión abdominal, y la falta de materia fecal. Durante la necropsia se observó que el agujero oval del corazón persistía abierto a 5 días de su nacimiento, pene bífido y fístulas en viseras pelvianas. La agenesia anal fue diagnosticada clínicamente. Se confirmó anatómico patológicamente, permitiéndose así clasificarla como tipo II.



## **SUMMARY**

With the aim of contributing to the study of genetic diseases affecting bovines, and witnessing a case of anal agenesis in a calf due to congenital malformations, anatomical and pathological findings were studied. A bibliographic review was carried out on the main hereditary and congenital genetic diseases both globally and nationally diagnosed. The situation took place in a dairy farm in the Province of Paysandú in which the animals used for mating had a certain level of kinship. The calf, born by normal delivery, was the offspring of a Normande crossed with Holstein cow, full mouth, 2nd. Breeding. The animal was taken to the Experimental Station "Dr. Mario A. Cassinoni "(EEMAC by its name in Spanish), in the Province of Paysandu - Uruguay, where it stayed for 5 days, during which clinical and collateral tests were performed. Later the animal was moved to the Northwest Regional Laboratory "Miguel C. Rubino" where it was slaughtered and underwent necropsy. We can mention as major anatomical findings the absence of the anus, the presence of testicles and behind these a clitoris.

The clinical symptoms found were depression, anorexia, abdominal distention, and lack of feces. During the necropsy it was observed that the heart oval vent remained open for 5 days after birth, bifid penis and fistulas at penil level were seen. Anal agenesis was clinically diagnosed. This was anatomic-pathologically confirmed, allowing it to be classified as type II.

# INTRODUCCIÓN

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS.

El éxito de la supervivencia de los embriones de cualquier especie animal durante su etapa embrionaria depende de que posean la información genética adecuada y un ambiente óptimo donde desarrollarse. Ante alteraciones en el material genético o la presencia de agentes nocivos, es probable que ocurran alteraciones en el desarrollo o malformaciones congénitas. Se define entonces, como alteración congénita, a aquellos defectos estructurales y/o funcionales presentes en el momento del nacimiento. Algunas de ellas provocan la muerte embrionaria, otras no son diagnosticadas sino hasta el nacimiento y muchas otras se descubren en etapas posteriores de la vida. Estos defectos se originan en la falla de algunos de los diferentes niveles de organización del cuerpo, durante el desarrollo embrionario, abarcando desde el molecular hasta el orgánico (Ahmady y col., 2009; Macedo y col., 2011, Marrube y col. 2005?).

Las anomalías o defectos congénitos se presentan según el período de gestación en que se encuentre el animal afectado y varían según el tipo de agente agresor. El período en el cual los animales son mayormente afectados es durante la organogénesis (Ahmady y col., 2009).

Las enfermedades congénitas pueden estar determinadas por causas:

- **genéticas**, cuando el origen del defecto se encuentra en los genes o en los cromosomas como resultado del proceso de mutación. Las anomalías genéticas ocurren cuando hay algún gen ausente, genes en exceso, mutaciones o genes que ocupan una ubicación equivocada ("translocaciones"). El número de pares de cromosomas en el bovino es 30; ocasionalmente se han descrito defectos genéticos severos debidos a la ausencia total de un cromosoma, aunque esta posibilidad es verdaderamente rara. Si bien unos pocos genes pueden actuar bajo la forma de dominancia completa, estos son casos raros; usualmente, los genes responsables de anomalías genéticas son recesivos, o sea que ambos deben estar presentes en el mismo locus para causar el defecto. Es decir que ambos padres deben ser portadores para que su ternero sea anormal; en este caso, en promedio sólo una de cada cuatro crías será anormal, dos serán portadoras y la otra será normal (Arroyo. A, 2007).

Una mutación es un cambio en la secuencia de bases del ADN que altera la cantidad, calidad y ordenamiento de los aminoácidos que constituyen una proteína. Este cambio puede ser espontáneo o bien ser inducido. En algunos casos la alteración genética puede estar circunscripta a un grupo celular en particular y afectar a un determinado tejido u órgano. En otros casos la alteración puede afectar al genoma de las células germinales (ovogonias y espermatogonias), determinando que la patología no sólo sea genética, sino también hereditaria, ya que se "trasladará" a los óvulos y espermatozoides que ellas originen. Una patología será entonces hereditaria cuando puede ser transmitida a la descendencia del individuo (Leipold y col., 1972; Marrube y col., 2005?).

- **ambientales**, cuando distintos factores externos (radiaciones, temperatura, tóxicos, virus, etc.) provocan un desarrollo embrionario o fetal alterado, sin afectar al individuo (Leipold y col., 1972; Marrube y col., 2005?)
- **multifactoriales**, cuando ambos factores, genotipo y ambiente, se combinan, llevando a un desarrollo anormal (Leipold y col., 1972; Marrube y col., 2005?).

El estudio de las malformaciones congénitas se denomina Teratología. Teratógenos, son aquellos agentes que pueden inducir o aumentar la incidencia de las malformaciones congénitas cuando se administran o actúan en un animal preñado. Las anomalías genéticas, aparecen como resultado del proceso de mutación. La causa fundamental en la producción de mutaciones son las radiaciones ionizantes, pero también muchas sustancias químicas y agentes biológicos son capaces de producirlas y los agentes que provocan mutaciones se denominan mutágenos (Ahmady y col., 2009).

A los agentes productores de mutaciones que se ubican u originan en el ambiente externo al embrión, se denominan agentes teratogénicos ambientales. La mayor parte de los agentes teratogénicos producen distintas malformaciones según el momento del desarrollo en que actúan. Parte del éxito de la supervivencia de los embriones durante su desarrollo depende de que cuenten con la información genética adecuada y un ambiente óptimo, sin influencias nocivas (Ahmady y col., 2009).

La endogamia en la población bovina tiene un fuerte aumento en el riesgo de la aparición de las enfermedades genéticas y una vez que ha sido descubierta, la frecuencia de los alelos recesivos podría tener valores altos en la población afectada. Los caracteres autosómicos recesivos pueden verse influenciados además de por la endogamia, por el fenotipo enfermo que se origina por la presencia en el genotipo de dos alelos mutantes para un gen. Toda la progenie de padres afectados está afectada con igual probabilidad, padres heterocigotos pueden originar progenie afectada. Cualesquiera que sean las causas, el primer paso en la reducción de la incidencia de todos los problemas es una descripción precisa de la clínica patológica (Gentile y col., 2006; Marrube y col., 2005?).

## DEFECTOS GENÉTICOS

A nivel mundial se describen numerosas Enfermedades Hereditarias en Bovinos (EHB) que afectan la producción (Gentile y col., 2006).

Existen descritas mundialmente 402 EHB según la base de datos gestionada por On line Mendelian inheritance in animals (NCBI-OMIA) (2011), de las cuales 114 son producidas por mutaciones de uno o más locus y 71 de ellas son identificadas mediante diagnóstico molecular.

Muchas de estas enfermedades hereditarias han sido diseminadas en el mundo a través de la importación de semen y el uso intensivo de reproductores portadores, produciendo generalmente mortalidad perinatal en su descendencia (Kelly, L. com. pers. 2012).

Se pueden atribuir a una de las tres categorías principales: enfermedades monogénicas, trastornos poligénicos y trastornos cromosómicos (Basrur y col., 1990).

### ALTERACIONES MONOGÉNICAS

Se refieren a una enfermedad o defecto que surja de una mutación en un solo locus, que se transmite de una generación a la siguiente de forma predecible (relación mendeliana). Esta categoría de enfermedades genética puede resultar de la presencia de un sólo gen mutante (alelo) dado en un locus (localización en el cromosoma). Un patrón de herencia del primer tipo se refiere al dominante, y el segundo al recesivo. El gen mutante causante de un deterioro de la salud puede estar ubicado en uno de los cromosomas autosómicos (locus autosómicos) o en los cromosomas sexuales (cromosoma X o enfermedad ligada al X). Por lo tanto, la enfermedad genética causada por un único locus (monogénicas) puede ser autosómica recesiva, autosómica dominante. Entre ellas, las enfermedades autosómicas recesivas son las más frecuentes, y no así las enfermedades dominantes (Basrur y col., 1990).

### ALTERACIONES DE TIPO POLIGÉNICAS

Se refieren a los defectos y enfermedades causadas por varios genes mutantes en los loci, cada uno de los cuales controla diferentes funciones de mantenimiento del desarrollo y/o la salud de un animal. Estos genes mutantes en conjunto, se convierten en responsabilidad de la salud, debido a la presencia de dos alelos mutantes en un locus se opone a la presencia del alelo normal en cualquier lugar (Basrur y col., 1990).

### ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Se caracterizan por modificaciones en el número o la estructura de los cromosomas, y generalmente se manifiestan los problemas reproductivos en los animales domésticos, debido a la pérdida o ganancia de la totalidad o parte de un cromosoma siendo generalmente incompatible con el crecimiento normal del embrión o feto (Basrur y col., 1990).

### ETIOLOGÍA

La etiología de los trastornos genéticos es fácil de eliminar, si los portadores de genes mutantes y los cromosomas anómalos pueden ser identificados. En simples enfermedades de etiología autosómicas recesivas, el estado de portador no es detectable excepto por las pruebas de cría, por estas razones, las enfermedades causadas por mutaciones recesivas simples son difíciles de erradicar (Basrur y col., 1990).

La etiología de los trastornos poligénicos es aun más difícil de eliminar, debido a que el estado de portador de varias mutaciones en los loci de menor importancia,

pueden pasar desapercibidas hasta que la endogamia confiere un número crítico de estos loci. Si es fácil para reducir la incidencia de las enfermedades que son provocadas por los genes mutantes dominantes. Algunas de estas enfermedades, que sólo se producen cuando dos genes recesivos están presentes, son detectables en el estado de portador a través del uso de marcadores bioquímicos u otros (rasgo dominante incompleto) (Basrur y col., 1990).

## DIAGNÓSTICO

Se debe basar en poder diferenciar si una enfermedad es de origen hereditario o no, por lo que para poder hablar si una enfermedad es hereditaria no basta tener presente un síndrome clínico o un defecto estructural sino basarnos en ciertas características, que nos deberían llamar la atención sobre la posibilidad de que intervenga la herencia como :

→ Un aumento progresivo del número de casos durante un periodo de años o aparición repentina de una enfermedad nueva que acompaña a la introducción de un nuevo semental.

→ Una extensión uniforme durante todas las estaciones, dentro de un grupo de apareamientos.

→ La repetición de un apareamiento en un grupo que produce el mismo resultado en el mismo índice numérico.

→ Una incidencia numérica adecuada a la probable frecuencia del gen homocigoto recesivo en el grupo. El problema con las enfermedades hereditarias se da con frecuencia entre el apareamiento de una población emparentada entre sí, lo que hace que se establezca una relación ficticia entre la herencia y la aparición de la enfermedad. (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Gentile y col., 2006).

El carácter idéntico del defecto es una característica de las enfermedades hereditarias. Aunque puede haber variación en cuanto a la gravedad de la lesión, deben encontrarse las mismas lesiones en todos los casos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El control de una enfermedad hereditaria consiste esencialmente en la limitación en su incidencia a una prevalencia previamente determinada evitando los apareamientos con heterocigotos (Blood y col., 1992, Radostitis y col., 2002).

## IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

En nuestro país se han diagnosticado varias Enfermedades Hereditarias en Bovinos (EHB) mediante sintomatología clínica, necropsias, histopatología, y estudios inmunohistoquímicos (Kelly, L. com. pers. 2012).

Sin embargo estas técnicas y/o estudios no detectan animales portadores (heterocigotos) del alelo afectado por ser normales (Kelly, L. com. pers. 2012).

Frente a esto podemos decir que en Uruguay existen las herramientas necesarias para el diagnóstico de estas enfermedades y el personal capacitado, pero recién el 31 de Agosto del 2008 se aprobó la modificación de la ley 18.341 con el fin de valorar objetivamente el mérito genético de los animales (Kelly, L. com. pers. 2012).

Dicha ley cita: *“Los gastos que se incurran para la incorporación de material genético animal, a saber reproductores (machos y hembras) embriones, semen y cualquier otro producto resultante de la aplicación de nuevas tecnologías, siempre que se disponga de un medio de verificación válido que compruebe objetivamente el mérito genético, y que este haya sido generado o certificado por instituciones públicas o personas jurídicas de derecho público no estatal. El poder ejecutivo reglamentará cuales son las instituciones competentes, los conceptos y las partidas deducibles”* (Diario Oficial, 2008).

Actualmente dicho artículo aún no se ha reglamentado a pesar de la presencia de varias Enfermedades Hereditarias Letales (EHL) en nuestro país y la repercusión negativa a nivel de la producción nacional. Dicha ley incentiva a los ganaderos mediante la adopción de nuevas tecnologías (diagnósticos moleculares) a través de la deducción de su costo a partir de los impuestos agropecuarios. Por lo tanto, se considera que sería aplicable en aquellos casos en que existe el diagnóstico molecular ya que es un método confiable, validado internacionalmente, detecta portadores de EHL en semen, embriones y reproductores (Kelly, L. com. pers. 2012).



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### PRINCIPALES ENFERMEDADES HEREDITARIAS A NIVEL MUNDIAL

#### ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

##### Cuadro I. Síntesis de Freemartínismo

Enfermedad	Raza
Freemartínismo	todas las razas

##### Freemartínismo

La identificación normal cromosómica de las hembras es de 60XX y la de los machos de 60XY. En los animales freemartín hay una mezcla de células con cromosomas 60XX principalmente y una pequeña proporción variada de células 60XY (Leipold y col., 1972; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Smith y col., 2003).

El término freemartín designa a una vaca o vaquilla estéril pero por extensión se aplica a una hembra concebida en un parto múltiple heterosexual con el consecuente establecimiento de anastomosis vascular coriónica que resulta en una circulación fetal común con intercambio de células (quimerismo hematopoyético) y sustancias plasmáticas como hormonas que conlleva a un estado intersexual en donde los genitales externos son preferentemente femeninos en su apariencia y el grado de afección de los genitales internos es muy variado, es característica la hipoplasia gonadal, represión de los derivados de los conductos de Muller, masculinización de las gónadas y estimulación de los derivados de los conductos de Wolff. El síndrome freemartin no es heredable, pero la propensión a engendrar mellizos si lo es (la tasa de ovulación). La frecuencia del síndrome ha sido estimada en un 92% de los partos gemelares heterosexuales de bovinos, sin embargo, pueden producirse en partos múltiples de más de dos productos si por lo menos un individuo macho está presente (Ayala y col., 2000).

Se estableció que dicho síndrome se podía apreciar en nacimientos de terneras únicas como consecuencia de la muerte fetal precoz y reabsorción del gemelo macho en el útero después de la diferenciación sexual y del establecimiento de la anastomosis vascular. Posteriormente los análisis cromosómicos revelaron la presencia de quimerismo hematopoyético en terneros machos nacidos únicos (Ayala y col., 2000; Smith y col., 2003; Marron y col., 2004; Gentile y col., 2006).

La variación del grado de masculinización en el freemartinismo es particularmente importante en relación con el diagnóstico, pues una proporción de freemartinismo puede poseer tracto reproductivo muy similar al de las vaquillonas normales y, en estos, la exploración clínica no sería un método preciso de detección. Los genitales externos de las freemartin son femeninos en su apariencia, pero los genitales internos muestran masculinización. La vulva generalmente es más pequeña que la de vaquillonas normales y un mechón de pelo puede surgir de la comisura vulvar inferior. El clítoris es largo y puede protuir. Los pezones son rudimentarios. El grado

de afección de los genitales internos es muy variado, es característica de la hipoplasia gonadal, represión de los derivados de los conductos de Muller (v.gr. útero y vagina) y desarrollo de los derivados de Wolff (v.gr. epidídimo y vesículas seminales). La vagina es más corta que en las vaquillonas normales y ciega cranealmente, ya que desde el aspecto embriológico tiene un doble origen, el tercio anterior deriva del conducto uterino y los dos tercios posteriores del seno urogenital. El cérvix puede estar ausente. El desarrollo del útero puede variar grandemente desde ausencia total a una longitud normal de los cuernos uterinos, aunque estos usualmente están representados por una estrecha banda de tejido. Los vasos deferentes y las vesículas seminales pueden estar presentes (Ayala y col., 2000).

En los casos extremos de masculinización las gónadas pueden formar tejido testicular, aunque la espermatogénesis no es aparente. Se postula que en los freemartín la masculinización de los conductos internos y externos muy probablemente depende por completo de la cantidad de tejido testicular activo, formado durante el proceso de reversión sexual; cuando el grado de masculinización es muy grande el desarrollo de tejido testicular produce cantidades suficientes de hormonas masculinas para causar comportamiento sexual masculino y desarrollo de algunas características sexuales secundarias, ya que la producción de testosterona por las células de Leydig pueden continuar en el testículo no descendido. La masculinización de las gónadas y el tracto genital (desarrollo de los túbulos seminíferos y estimulación de los derivados de Wolff) ocurre posteriormente, después de los 90 días (Ayala y col., 2000).

La eficiencia reproductiva del ganado ovino se ha incrementado en los últimos años por el descubrimiento de los genes que mejoran sustancialmente la fecundidad. Sin embargo, en paralelo con la fecundidad mayor, los efectos menos deseables han aparecido, tales como la hipoplasia ovárica y freemartinismo. Comúnmente el freemartinismo es considerado como un defecto del ganado en lugar de las ovejas, porque, aunque freemartinismo se produce en más del 90 por ciento de las terneras que son de dos a un macho, no es común en las mismas circunstancias en el ganado ovino (Smith y col., 2003).

El efecto más llamativo de freemartinismo en el ganado ovino es el grado de masculinización del fenotipo del animal y el tracto reproductivo, en comparación con la condición equivalente en ganado (Smith y col., 2003).



## ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD.

### Reordenamientos cromosómicos

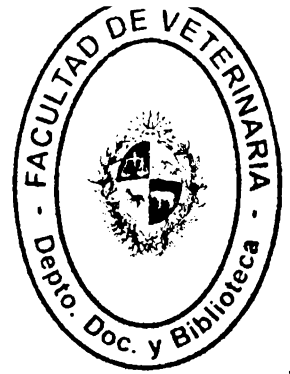
Cuadro II. Síntesis de la translocación 1/29.

Enfermedad	Raza
Translocación 1/29	Limousin, Blonde, D' aquitaine, Charolais, Rojo y blanca sueca, Criolla

### Translocaciones cromosómicas

La fusión céntrica 1/29 o translocación Robertsoniana ( Rob 1/29) condición en el ganado vacuno, también llamado translocación robertsoniana, es una anomalía cromosómica heredada en los cromosomas 1 y 29, fusionados en los extremos centroméricos de forma irreversible como resultado de esta partición desigual del material genético. Puede ocurrir durante la división celular en el huevo o la formación de espermatozoides, dando lugar a combinaciones de cromosomas en la fertilización (en heterocigosis produce gametos desbalanceados dando lugar a embriones con trisomías o monosomías que son incompatibles con el desarrollo de los mismos). En el óvulo fecundado, la ausencia de un par de cromosomas homólogo (monosomía) o el exceso de un cromosoma homólogo (trisomía) conduce a un desequilibrio de la información genética en la división de las células embrionarias. Este desequilibrio genético lleva a muerte embrionaria temprana y por tanto, la reducción de la fecundidad (Alvin y col 1989; Blood y col., 1992, Radostitis y col., 2002).

Se ha identificado en muchas razas de ganado vacuno (Limusin, Blonde D' Aquitaine, Charoláis, Rojo y Blanca sueca y Criolla). No hay anomalías en la conducta de apareamiento ni en la calidad del semen. La frecuencia de animales afectados puede variar entre el 1 y el 20% (Blood y col., 1992, Radostitis y col., 2002).



## PATOLOGÍAS HEREDITARIA

### ASOCIADAS A MUTACIONES GÉNICAS

#### Inmunodeficiencias

#### Cuadro III. Síntesis de las Inmunodeficiencias.

Enfermedad	Raza
BLAD	Holstein/Friesian

#### Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD).

El BLAD es una enfermedad autosómica recesiva letal, adquirida del ganado Holstein-Friesian y se caracteriza por una alteración de la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria. Estos carecen de una familia de glicoproteínas de superficie celular nombradas las integrinas B2-(20), que son fundamentales para la iniciación de la respuesta inflamatoria mediante la mejora de la adhesión de leucocitos a las paredes endoteliales, lo que les permite migrar hacia los tejidos circundantes. Por lo tanto la falta de moléculas de integrina conduce a subsiguientes episodios recurrentes de la infección (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

Los bovinos afectados, que fueron identificados por análisis de los genes estaban relacionados con un toro americano, y como los espermatozoides de este toro se han utilizado en todo el mundo, los terneros BLAD han sido diagnosticados en los diferentes países. La mayoría de los casos de BLAD se observaron en terneras de entre 2 semanas y 15 meses de edad y parece que no hay efectos perjudiciales sobre el ganado portador del alelo defectuoso (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

Al nacimiento los terneros afectados están aparentemente sanos, pero a las pocas semanas comienzan a sufrir procesos infecciosos recurrentes de los sistemas digestivo y respiratorio los cuales mueren o terminan siendo sacrificados a una edad temprana (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

Estos animales podrán presentar atrofia severa en el crecimiento y sufrirán los efectos de diversas infecciones de la piel, vías respiratorias y gastrointestinales, estos incluyen signos de bronconeumonía, gingivitis, periodontitis, y linfadenopatía periférica, neutrofilia severa (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

Consistentes hallazgos bioquímicos clínicos incluyeron hipoalbuminemia, hiperglobulinemia y la hipoglucemia (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

Se puede diagnosticar el defecto mediante el examen de los signos clínicos, edad, recuento de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y la genealogía de un animal. Estos parámetros no son patognomónicos. Para asegurar el diagnóstico clínico del BLAD, la prueba de ADN es indispensable (Anderson y col., 1985; Kehrlí y col., 1990; Blood y col., 1992; Marcus y col., 1992; Gilbert y col., 1993; Mallerl y col., 1994; Ackermann y col., 1996; Tammen y col., 1996; Radostitis y col., 2002; Llambi y col., 2003).

### Deficiencia hereditaria enzimática

Cuadro IV. Síntesis de las deficiencias hereditarias enzimáticas.

Enfermedad	Raza
Citrulinemia	Holstein/Friesian
DUMPs	Holstein/Friesian

#### Citrulinemia bovina

Es un defecto autosómico. Se caracteriza por altos niveles de citrulina en plasma como consecuencia de una deficiencia de la actividad de la enzima en el ciclo de la urea, arginina succinato sintetasa (Healy y col., 1990; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Llambí, S. 2005; Meydan y col., 2010).

El gen de la CB se asignó al cromosoma bovino BTA11, y se difundió a toda la población Holstein de Australia después de la importación de semen de los toros de EE.UU. (Meydan y col., 2010).

Uno de los toros portadores y diseminadores en la raza Holstein es Linmack Kriss King (Llambi, S. 2005).

La enfermedad fue descrita por primera vez en el hombre y ha sido sospechada en los perros. Se informó recientemente en los terneros frisonos (Healy y col., 1990) y según Blood y col (1992); Radostitis y col (2002) y Meydan y col (2010) en frisonos australianos, estadounidenses y Holstein roja.

Los terneros manifiestan en la primera semana de vida una enfermedad neurológica grave, entran en coma y mueren. La patología dominante es un edema cerebro cortical que se ha observado en ambas especies (Healy y col., 1990).

El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por la aparición de los signos neurológicos graves que variaron de 2 a 5 días después del parto y los terneros murieron dentro de los 6 días de nacimiento. En la mayoría de los casos, los primeros signos de mala alimentación y falta de brillo fueron progresando a presión de la cabeza y la ceguera con odontoprisis aparentes. Estupor, coma y la muerte fueron precedidos por la excitación del SNC, con opistótonos leves, temblores musculares de las extremidades. Estas observaciones indican que citrulinemia es un trastorno del desarrollo fulminante, con la disfunción del sistema nervioso central (Healy y col., 1990; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Llambí, S. 2005; Meydan y col., 2010).

#### Deficiencia de la Uridina Monofosfato Sintetasa (DUMPs)

La deficiencia de la uridina monofosfato sintetasa (DUMPs) es una enfermedad hereditaria que tiene una relación directa sobre la disminución global de la fertilidad al aumentar la tasa de retorno al servicio por mortalidad embrionaria (35 días post-concepción). La mortalidad embrionaria trae como consecuencia la disminución de la tasa de no retorno al servicio y es una de las causas del síndrome "vaca repetidora de servicio" (Oner y col., 2010).

Dicho síndrome se define como una condición en la cual vacas o vaquillonas que, teniendo ciclos estrales regulares y siendo clínicamente normales, no quedan preñadas luego de tres o más servicios. La vaca repetidora de servicio constituye un problema en el mundo entero presentando una tasa de incidencia del 10 al 25% (Oner y col., 2010).

La DUMPs se manifiesta en la raza Holstein-Friesian (variedades colorada y overo) presentando un mecanismo Mendeliano de transmisión de tipo autosómico recesivo. La enzima UMPs participa directamente en la ruta sintética de formación "de novo" de nucleótidos (pirimidinas) fundamentales para la biosíntesis de ADN y ARN convirtiendo el ácido orótico en uridin 5' monofosfato (UMP). Los animales heterocigóticos presentan niveles cercanos al 50% de actividad de la enzima UMPs con acumulación de ácido orótico en orina, leche y sangre. Esta actividad reducida de la enzima ha sido determinada en eritrocitos y órganos como: hígado, riñón, glándula mamaria, bazo, músculo (Oner y col., 2010).

#### Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Se desarrolla en defectos hereditarios del sistema nervioso como MSUD.

## Defectos hereditarios del sistema circulatorio

Cuadro V. Síntesis de los defectos hereditarios del sistema circulatorio.

Enfermedad	Raza
Cardiomiopatía de pelo crespo	Polled Hereford
Porfiria	Shorthorn. Holstein/Friesian Roja y negra de Jamaica y Ayrshires
Protoporfiria	Limousin, Blonde D'aquitaine
Deficiencia del factor XI	Holstein/Friesian

### Cardiomiopatía congénita asociada al pelaje crespo

En bovinos esta EHL se transmite como una característica autosómica simple recesiva producida por la mutación de la: protein phosphatase 1, regulatory subunit 13 like (PPP1R13 o NFkB interacting protein 1), situado en el BTA: 18. El exón 6 de este gen (PPP1R13) presenta una duplicación de 7pb que produce la sustitución de tres aminoácidos y la terminación prematura con un codón stop en la posición 325 de la proteína. Se expresa en la piel, miocardio y el endotelio vascular y aparentemente controla la inflamación, la respuesta inmune y la proliferación celular (Kelly, L. com. pers. 2012).

Los terneros afectados presentan al nacimiento pelaje denso, enrulado o rizado. A los pocos días presentan dificultad respiratoria, arritmias ventriculares, intolerancia al calor y muerte cardíaca súbita, a veces inmediatamente después de un ejercicio, algunos también presentan signos progresivos de insuficiencia cardíaca congestiva y pueden sobrevivir hasta los 6 meses de edad (Dutra y col., 2007).

Algunos tienen la frente abovedada, exoftalmia, corrimiento ocular seroso y desarrollan una ulceración de la córnea en los primeros días del nacimiento (Dutra y col., 2007).

El hallazgo patológico más resaltante es un marcado agrandamiento y engrosamiento del músculo cardíaco que es especialmente más severo en los ventrículos y el tabique interventricular. Histológicamente hay desorganización en la arquitectura de las fibras musculares, hipertrofia y atrofia, y fibrosis extensa que puede producir cicatrices macroscópicas visibles (Dutra y col., 2007).

In útero presentan fibrosis miocárdica en neonatos y muerte temprana cardíaca dentro de las primeras doce semanas de vida. Este síndrome cardiocutáneo es

producido en bovinos por mutaciones del gene factor kappa B (NFkB) que codifica para el factor de transcripción que interactúa con la proteína 1 que es un supresor de la familia NFkB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B) (Dutra, F. com. pers. 2012).

### Porfiria congénita hereditaria

Es un defecto congénito del metabolismo de las porfirinas en ganado vacuno y porcino (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

Puede tener su origen hereditario o adquirido y se agrupan en dos categorías principales, basadas en el tejido donde se produce el defecto metabólico: Porfiria eritropoyética y porfiria hepática. La forma más frecuente es hereditaria causada por un defecto congénito (Varaschin y col., 1998) caracterizado por una excreción exagerada de porfirinas en heces y orina y por el depósito de porfirinas en tejidos, especialmente huesos y dientes (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El defecto enzimático primario es la deficiencia de la actividad de la enzima ferroquelatasa, lo que resulta en la acumulación marcada excesiva de dicha enzima. Se caracteriza por dermatitis aguda fotosensibilizante, eritema, edema y necrosis superficial en la piel sin pigmento, sin pelo (Franco y col., 1992; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La mayor parte de los casos producidos en ganado vacuno se debe a la herencia de un factor recesivo único siendo los heterocigotos clínicamente normales. La incidencia es mayor en hembras que en machos, aunque la herencia no está ligada al sexo (Franco y col., 1992; Blood y col., 1992; Varaschin y col., 1998; Radostitis y col., 2002).

Las razas portadoras del defecto son la Shorthorn, Holstein, blanca y negra danesa, roja y negra de Jamaica y Ayrshires (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La enfermedad es de poca o ninguna importancia económica no sólo por la rara ocurrencia, sino también debido a la mortalidad y la morbilidad que es inusual y puede ser controlado por mantener el ganado afectado lejos de la luz solar (Franco y col., 1992).

Las porfirinas son pigmentos naturales, pero que en estas enfermedades sus concentraciones en sangre, orina y heces son más altas de lo normal. En la porfiria el defecto metabólico consiste en la síntesis anormal del heme, debido a una insuficiencia enzimática en la fase de conversión de grupos pirrol a porfirinas de la serie 3. El resultado es la producción de una cantidad exagerada de porfirinas de la serie 1, sustancias fisiológicamente inactivas, con la consiguiente inundación de los tejidos por estas sustancias coloreadas y fotosensibilizantes. Los altos niveles de porfirinas en los tejidos sensibilizan la piel a la luz, con lo que se produce una dermatitis fotosensible (Franco y col., 1992; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

En ganado vacuno, algunos signos son la conversión de una orina de color ámbar a color vino de oporto, una coloración entre rosada y marrón de dientes y huesos y

una fotosensibilidad intensa. Otros signos son palidez de las mucosas y retraso del crecimiento. Asimismo, el pigmento de porfirina se deposita en otros tejidos (Franco y col., 1992; Blood y col., 1992) que pueden ser evidentes como ser pulmones, bazo y riñones (Varaschin y col., 1998) y se excreta en la orina, que aparece de color ámbar a marrón, y oscurece con la exposición a la luz y fluorescencia de color rojo (Franco y col., 1992; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

En el tejido del riñón se depositan en el epitelio tubular intersticial. La orina del ganado vacuno afectado puede contener entre 500 y 1000 ug/dl de uroporfirinas y entre 356 y 1530 ug/dl de coproporfirinas. La orina del ganado vacuno normal contiene 1.84 ug/dl de coproporfirinas y no contiene cantidades significativas de uroporfirinas. Es necesario el estudio espectroscópico para identificar el pigmento como una porfirina. El tiempo de sobrevivencia de los eritrocitos esta disminuida, se produce una anemia macrocítica, normocrómica, y su gravedad parece estar relacionada con el nivel de uroporfirinas en los eritrocitos, encontrándose indicios de una anemia hemolítica (Blood y col., 1992; Varaschin y col., 1998; Radostitis y col., 2002).

Los eritrocitos con excesiva acumulación de porfirinas son más susceptibles a la hemólisis. Además, existe una marcada disminución en la síntesis de hemo y el retraso en la maduración de los eritrocitos, lo que acentúa la anemia (Franco y col., 1992).

A la necropsia se pueden ver que los dientes y los huesos presentan una coloración marrón entre rojiza y púrpura, apareciendo el pigmento principalmente en la dentina de los dientes y a menudo en capas concéntricas en los huesos. Los huesos y dientes afectados muestran una fluorescencia rojiza al ser iluminados con una luz violeta. Los hallazgos histológicos son exclusivos de esta enfermedad (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El diagnóstico se basa en determinar e identificar niveles en sangre y orina elevados de porfirinas. Son necesarios ensayos de cría para detectar animales portadores normales, heterocigotos y debemos diferenciarlas con otras causas de dermatitis fotosensible (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El tratamiento es inespecífico para fotosensibilización y se puede prevenir eliminando los animales portadores afectados del programa de cría. Análisis periódicos de la orina y las heces para detectar cantidades altas de coproporfirinas en toros utilizados para inseminación artificial (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

### Protoporfiria hereditaria

Se ha diagnosticado en ganado vacuno de la raza Limousin y en vacas rubias de Aquitaine. Es similar a la enfermedad del mismo nombre que se produce en seres humanos y a la porfiria, aunque es más leve. Se debe a una deficiencia en la actividad de la ferroquelatasa, lo que provoca una acumulación importante de protoporfirinas fotosensibilizantes, apareciendo concentraciones altas en eritrocitos y heces. La única anomalía clínica es la dermatitis fotosensible que afecta

especialmente las puntas de las orejas y los bordes de los orificios nasales (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

En la necropsia se aprecia fibrosis portal hepática, hiperplasia de los conductos biliares e hinchazón de las células del parénquima (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La única medida de control disponible es la eliminación de los animales portadores (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

### Deficiencia del factor XI

La deficiencia de factor XI es un trastorno de coagulación de la sangre heredada que se ha identificado en el hombre, los perros y el ganado (Pamela (1991); Marron y col., 2004; Kunieda y col., 2004; Meydan y col., 2010; Oner y col., 2010; Kumar y col., 2011).

Ambos sexos son susceptibles, ocurre cuando la hemorragia es espontánea pero rara vez después de un trauma menor o cirugía. El primer caso de la deficiencia de factor bovino XI fue reportado en Ohio en 1969, cinco años después, la condición fue identificada en el ganado Holstein-Friesian, en Ontario, Canadá y, en 1987, se informó de este trastorno de la coagulación en el ganado lechero Holstein-Friesian en Gran Bretaña (Pamela (1991); Marron y col., 2004; Kumar y col., 2011).

Se describe la enfermedad y su propagación desde Canadá a Gran Bretaña con el creciente uso de la inseminación artificial. El factor XI es una proteína plasmática implicada en la coagulación, siendo uno de los varios procesos de hemostasia normal que se mantiene en el cuerpo dicho de otra forma, es una serina proteasa plasmática implicada en la activación intrínseca temprana de la cascada de la coagulación de la sangre (Pamela (1991); Marron y col., 2004; Kunieda y col., 2004).

Los trastornos del sistema de la coagulación pueden ser adquiridos o heredados. Las principales causas de los defectos adquiridos son los trastornos cuantitativos o cualitativos de las plaquetas, la presencia de antagonistas de la vitamina K (que es esencial para la síntesis de varios factores de coagulación), o daños en el hígado, que puede dar lugar a la síntesis disminuida o problemas de algunos de los factores que limitan junto con las proteínas la coagulación. También el sangrado puede estar asociado con la condición de la coagulación intravascular diseminada conocida (CID) que puede ocurrir secundario a muchos procesos de enfermedad e implica tanto la estimulación excesiva de la coagulación y del sistema fibrinolítico. También varias plantas y toxinas animales ejercen efectos interfiriendo con uno o más pasos en el sistema de coagulación (por ejemplo, heno dulce vernal y algunos venenos de serpiente). Trastornos congénitos de la coagulación se han encontrado en muchas especies, el más conocido es la deficiencia de factor VIII o hemofilia. En 1980 los resultados de los cruzamientos de prueba entre los animales canadienses con deficiencia de factor XI y animales normales revelaron que la enfermedad es autosómica recesiva (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Marron y col., 2004; Kunieda y col., 2004; Oner y col., 2010; Meydan y col., 2010; Kumar y col., 2011).



Con este tipo de herencia, existen dos formas de la enfermedad: heterocigotos parcialmente deficiente, que tiene aproximadamente 50 % de la actividad del factor XI normal, ya que hereda un gen normal más el otro gen el cuál es incapaz de hacer funcional el factor XI; el homocigoto o animal verdaderamente deficiente, hereda dos genes anormales y es incapaz de tomar la proteína del factor XI; por lo tanto, presenta niveles muy bajos de actividad intrínseca de la coagulación sanguínea. Las investigaciones canadienses demostraron que la frecuencia esperada de los heterocigotos para la deficiencia de factor XI fue de 7 a 16 % y la frecuencia esperada de homocigotos fue de 0,1 a 0,8 % de la población. Estas cifras son muy similares a las cifras correspondientes a la enfermedad humana, es decir, 5,5 a 11,0 % y 0,1 a 0,3 % respectivamente (Pamela (1991); Kumar y col., 2011).

La deficiencia de factor XI es poco común entre los trastornos de la coagulación, en la forma clínica van desde una enfermedad asintomática a una hemorragia severa. Muchos animales, tanto en Gran Bretaña y Canadá se encontraban completamente asintomáticos a pesar de tener los niveles de factor XI en el rango de heterocigotos. En el ganado vacuno heterocigoto, los incidentes hemorrágicos tienden a ser relativamente menor y por lo general se produce después de una lesión, por ejemplo, las inyecciones, corte de cuernos o la castración, aunque en ocasiones el sangrado fue lo suficientemente grave como para justificar la transfusión (Pamela, B. 1991).

FXID puede resultar en una hemorragia prolongada del cordón umbilical y la anemia. Las vacas afectadas suelen tener calostro color rosa (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Marron y col., 2004; Kunieda y col., 2004; Meydan y col., 2010; 2010; Kumar y col., 2011).

#### Defectos hereditarios del sistema nervioso

Cuadro VI. Síntesis de los defectos del sistema nervioso.

Enfermedad	Raza
ICM	Polled Hereford
MSUD	Polled Hereford, Shorthon
Alfa manosidosis	A. Angus, Galloway, Murray Grey
Beta manosidosis	Salers
Defectos cerebelosos	Polled Hereford y sus cruas

## Síndrome de mioclonias congénitas hereditarias o ICM

Es un síndrome letal y hereditario que presenta sintomatología nerviosa. La etiología pueden ser tres mutaciones diferentes que están presentes en dos genes distintos: el gen de la BCKDHA (branched chain keto dehydrogenase acid E1 beta) que produce el MSUD (Maple Syrup Urine Disease) y el gen de la subunidad alfa-1 del receptor de la glicina (GLRA 1) que afecta a bovinos de carne (Kelly, L. com pers. 2012).

### MSUD

Se hereda de forma autosómica recesiva, produce una alteración del metabolismo debido a mutaciones de la enzima mitocondrial BCKADH. Es una EHL con heterogeneidad genética causada por 2 mutaciones diferentes en el gen que codifica para dicha enzima que interviene en el metabolismo de los aminoácidos ramificados esenciales. Esta enzima tiene 4 subunidades  $\alpha$ E1,  $\beta$ E1, E2 y E3 que son codificados por diferentes genes. El MSUD se produce por la deficiencia en la subunidad  $\beta$ E1 de dicha enzima lo que aumenta la concentración de los precursores alfa-cetoácido de cadena ramificada de los aminoácidos: valina, leucina e isoleucina en sangre y tejidos. Esta EHL fue descrita en terneros Poll Hereford y Poll Shorthorn respectivamente. Las características clínicas son idénticas en las dos razas, produciéndose una enfermedad neurológica rápida y progresiva terminando con la muerte a los pocos días de nacer (Kelly, L. com pers. 2012).

Los síntomas son; incapacidad para levantarse, hiperestesia, rigidez muscular y espasmos de los músculos extensores presentándose al nacer o a los pocos días de nacidos. Estas EHL a diferencia de las otras mutaciones nucleares son producidas en genes del DNA mitocondrial denominándose encefalomiopatías mitocondriales, pues producen afecciones de fosforilación oxidativa. Se caracterizan por presentar encefalopatía, afectar los músculos y otros órganos. Afectan aquellas células que requieren más energía en el organismo como son las neuronas, las células musculares y cardíacas (Kelly, L. com pers. 2012).

### ICM (Inherited congenital myoclonus)

Se produce por una mutación recesiva del exón 2 posición 24 del gen autosómico que codifica para la subunidad alfa-1 del receptor de la glicina (GLRA 1). La glicina es un neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central de los mamíferos que controla las funciones motoras y sensoriales de la médula espinal, por lo cual se pierde la función inhibitoria de ese neurotransmisor de la médula espinal. En terneros Poll Hereford se caracteriza por hiperestesia y mioclonias tetaniformes que ocurren espontáneamente y responden a estímulos sensoriales. Los síntomas se producen por una falla de la inhibición espinal en la sinapsis en los receptores de la glicina en el cordón espinal (GLRA 1). También produce signos nerviosos en terneros in útero o a los pocos minutos de nacer que se caracterizan por presentar pérdida del tono muscular, hiperestesia, espasticidad y mioclonias que ocurren espontáneamente en respuesta a estímulos sensoriales (visual, táctil y auditivo). Los animales suelen morir por apnea o parálisis de los músculos respiratorios. Estos

síntomas se deben a esa carencia de la inhibición espinal debido a una mutación stop que cambia la base nitrogenada del DNA: C→A en la posición 156 del exón 2 del GLRA1 que produce un codón stop con terminación prematura del receptor de la glicina (Kelly, L. com pers. 2012).

## Alfa Manosidosis

Manosidosis bovina, es una enfermedad de depósito lisosomal letal nervioso, fue descrita por primera vez en los terneros Angus en Australia en 1957 y desde entonces ha demostrado ser una deficiencia hereditaria de la enzima lisosomal manosidasa (Leipold y col., 1979; Healy y col., 1983; Borland y col., 1984; Healy y col., 1990; Berg y col., 1997).

La enfermedad se ha identificado también en el hombre y el gato (Berg y col., 1997).

Se hereda como un carácter recesivo simple (Blood y col., 1992), los animales que son heterocigotos tienen una deficiencia parcial de la enzima, pero son clínicamente normales (portadores), el déficit de la alfa manosidasa provoca la acumulación de un metabolito rico en manosa (Berg y col., 1997) y glucosamina en lisosomas secundarios de neuronas, macrófagos y células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos, provocando en ellos vacuolaciones aparentes (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El depósito parece ser acumulativo en los fetos, pero después del nacimiento el material depositado se va eliminando por la orina. Por otro lado el depósito pos natal continúa en el cerebro, el páncreas y los ganglios linfáticos (Leipold y col., 1979; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La enfermedad también se ha descrito en la raza Murray Grey en Australia, así como en la raza Angus en otros países, incluyendo Nueva Zelanda, EE.UU. y Gran Bretaña. Más recientemente, el gen de manosidosis se ha demostrado en Australia, en la raza Galloway, en animales heterocigotos de Nueva Gales del Sur y Victoria (Leipold y col., 1979; Healy y col., 1983; Borland y col., 1984; Healy y col., 1990; Blood y col., 1992; Berg y col., 1997; Radostitis y col., 2002).

Un estudio epidemiológico indicó que los casos originales de Australia en Angus eran descendientes de los toros importados de Nueva Zelanda. También se ha demostrado que uno de esos toros fue el fundador de la difusión del defecto del rebaño Angus en Nueva Zelanda (Berg y col., 1997).

Las pruebas de ADN, a partir de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se han desarrollado para la detección de dos mutaciones específicas de la raza. Nos demuestran que una de las mutaciones, la 662G-A de transición \*, es responsable de la  $\alpha$ - manosidosis en el ganado vacuno Galloway. La otra mutación, la-961T> C transición, está asociado únicamente a una manosidosis en Angus Grey, Murray y Brangus de Australia. La mutación 961T-4C se detectó también en los embriones Red Angus exportados desde Canadá hasta Australia, (Healy y col., 1976).

Clínicamente se caracteriza por ataxia, temblor lateral fino de la cabeza, cabeceo vertical lento, temblor de intención, tendencia agresiva, detención del crecimiento y

muerte o necesidad de ser sacrificado alrededor de los 6 meses. El primer signo es un balanceo de los cuartos traseros, después del ejercicio o cuando están excitados. Adoptan una postura de base ancha y la marcha se hace espasmódica, a zancadas y con pasos altos, con ligera hiperflexión de los cuartos traseros, parece que el animal se agacha cuando se mueve. Los signos nerviosos empeoran con la excitación, es frecuente la diarrea, emaciación y retraso en el crecimiento, agresividad e intento de atacar. La muerte se produce por parálisis e inanición o por accidentes y algunos terneros mueren durante un ataque después de un periodo de excitación. El síndrome de manosidosis puede provocar mortalidad neonatal. Con hidrocefalia moderada, hepatomegalia, aumento del tamaño de los riñones y artrogriposis (Leipold y col., 1979; Borland y col., 1984; Healy y col., 1990; Blood y col., 1992; Berg y col., 1997; Radostitis y col., 2002).

Los heterocigotos normales, portadores de genes de la manosidosis se pueden identificar por las bajas concentraciones en tejidos o plasma de alfa manosidasa a través de pruebas analíticas (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La prevención se basa en la identificación de los heterocigotos por los niveles de manosidasa en plasma (Leipold y col., 1979; Healy y col., 1983; Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Berg y col., 1997).

Los casos dudosos se identifican por análisis de PCR- RFLP (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

### Beta Manosidosis

Se produce en ganado vacuno Salers y cabras; en el ganado vacuno algunos terneros nacen muertos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

### Defectos cerebelosos congénitos hereditarios

Los defectos congénitos del sistema nervioso central (SNC) constituyen anomalías estructurales, de formación o función posibles solo de reconocer mediante un cuidadoso examen clínico, clínico patológico o post mortem. Esto hace que en muchas ocasiones el médico veterinario, en la práctica clínica, no pueda establecer un diagnóstico preciso debido a falta de medios o interés por parte de los propietarios, dado el pronóstico desfavorable y el valor comercial de los animales afectados. Las causas definitivas de los defectos congénitos del SNC del bovino son poco conocidas. Estos defectos pueden ser el resultado de la herencia, ambiente o la interacción de ambos; independiente de la causa, muchos de ellos son de tipo letal, semiletal o subvitales. Estos autores señalan que solo unos pocos defectos del SNC del bovino son de carácter hereditario y que estos, generalmente, son originados por genes autosomales recesivos simples (Tadich y col., 1989).

### Mioclonia congénita hereditaria (edema neuroaxial hereditario)

El edema neuroaxial constituye una de las múltiples patologías del SNC que afectan a los bovinos, habiendo sido reportada en terneros polled Hereford, de igual modo, se ha descrito este cuadro en terneros sin cuernos, provenientes de la cruce entre polled Hereford y Friesian. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que el gen afecte a terneros Hereford con cuernos, cuando estos descienden de Hereford sin cuernos (Tadich y col., 1989).

Es un defecto congénito del sistema nervioso y pareciera que se trasmite por herencia siguiendo un patrón autosómico recesivo (Blood y col., 1992, Radostitis y col., 2002).

El cuadro clínico de edema neuroaxial fue reconocido por primera vez por en EE.UU., y posteriormente en Australia. En ambos casos la patología se asocio a terneros de raza "polled" Hereford, los cuales cursaban con signología clínica, principalmente por incapacidad para mantenerse en pie, incoordinación y presentación de contracciones musculares tónicas espontáneas, las cuales podían ser originadas por estímulos tales como sonidos o contacto mediante las manos del examinador. En los casos descritos, el reflejo patelar y de succión estaban presentes en los terneros (Tadich y col., 1989).

Al examen post mortem se encontro edema cerebral, el cual presentaba aspecto vacuolar a lo largo del eje de las fibras mielínicas de la sustancia blanca y gris (Tadich y col., 1989).

Es necesario diferenciar la enfermedad de otras dos enfermedades congénitas, supuestamente hereditarias, en Hereford recién nacidos (enfermedad de la orina con olor a jarabe de acre y edema cerebral congénito) en que la degeneración esponjosa del SNC va acompañada de edema intenso de la sustancia gris y blanca (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

### Defectos congénitos del sistema músculo esquelético

Los defectos congénitos del sistema esquelético son un problema común en la práctica veterinaria. Pueden afectar a una sola estructura del esqueleto, tales como la cara, columna vertebral, el esqueleto apendicular, o todo el esqueleto. Se encuentran con frecuencia defectos aislados del esqueleto, y algunos pueden ser de importancia económica (Listrat y col., 2005).

## Enfermedades hereditarias de los huesos

Cuadro VII. Síntesis de las enfermedades hereditarias de los huesos.

Enfermedad	Raza
Osteopetrosis	A. Angus Red Angus Hereford Simmental Holstein/Friesian
Osteoartritis	todas las razas
Osteogenesis imperefecta	Holstein frisona
Enanos Bufadores	Hereford, A. Angus
Aracnomelia	Simmenthal, Brown Swiss
Prognatismo	Hereford, Angus
Braquignata	Shorthorn, Jersey, Holstein, Ayrshire, Simmenthal
Polidactilía	Simmenthal
Sindactilía	Holstein, Angus, Simmenthal, Chianina

### Osteopetrosis congénita

En bovinos A. Angus la Osteopetrosis puede ser inducida tanto por un defecto hereditario recesivo como por la infección transplacentaria del virus de la diarrea viral bovina. En la raza Red Angus esta EHL es producida por una mutación autosómica recesiva del gen SLC4A2 (solute carrier family 4, anion exchanger, member 2). También se presenta en otras razas bovinas: Hereford y Simmenthal y en otras especies. En A. Angus el gen deletéreo es el SLC4A2 que se encuentra al final del telómero del cromosoma bovino 4 (Cromosoma o BTA: 4). El gen SLC4A2 codifica una proteína que permite el intercambio de aniones necesario para la función apropiada de los osteoclastos. El SLC4A2 de los animales afectados presenta una delección de 2.8 kb en los terneros afectados que abarca el exón 2 y casi la mitad del exón 3 lo que evita el normal funcionamiento de las proteínas y

presentan una marcada reducción de los osteoclastos. El alelo del gen letal carece de exones 2 y 3, lo que indica una deleción telomérica en el cromosoma 4 bovino (BTA4) donde está situado dicho gen SLC4A2 bovino asociado a la Osteopetrosis en ganado Red Angus. La pérdida de la función SLC4A2 induce la muerte celular prematura por la alcalinización citoplasmática de los osteoclastos (Meyers y col., 2010).

Se caracterizan por su tamaño extremadamente pequeño y el bajo peso, braquignatia, lengua sobresaliente, incrustación de los molares inferiores, engrosamiento de los huesos del cráneo, agenesia o hipoplasia de los principales agujeros del cráneo, y la falta de cavidades de médula ósea. Los terneros afectados con osteopetrosis son prematuros y nacidos muertos en los días 252 al 272 (promedio 262) de gestación. "Osteopetrosis en Hereford, Holstein Friesian-holandesa, y los terneros Simmenthal tienen características morfológicas similares a los de Angus (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Listrat y col., 2005).

La lesión característica es el acortamiento de los huesos largos y ausencia de cavidad medular en ellos, la cual proporciona un aspecto homogéneo a la diáfisis del hueso que es el causante del nombre coloquial de "hueso marmóreo". La exploración radiológica simplifica el diagnóstico antes de la muerte (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

El diagnóstico molecular de la deleción con el gen SLC4A2 se detecta mediante PCR que permite la amplificación diferencial del alelo normal y del gen mutante utilizando un trío de cebadores (Kelly, L. com prs. 2012).

#### Osteoartritis hereditaria

Hay pruebas sólidas que aseguran que dicha enfermedad, la cual afecta especialmente la articulación de la babilla son hereditarias en el vacuno. El déficit nutricional y el estrés de la lactancia son factores que ejercen una influencia importante sobre la aparición de la enfermedad clínica (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

Clínicamente es habitual encontrar cojera en ambos cuartos traseros en animales mayores de ambos sexos, la progresión de la enfermedad se produce a lo largo de 1-2 años y se manifiesta por la incapacidad para flexionar la extremidad, se puede escuchar y sentir la crepitación de la articulación de la babilla, los músculos de las extremidades se atrofian y las articulaciones se inflaman (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

En la necropsia se encuentra una osteoartritis grave que afecta especialmente a la babilla, con erosión de los cartílagos articulares, gran aumento de líquido sinovial y numerosos osteofitos alrededor de los bordes de las superficies articulares. Se cree que la enfermedad está condicionada por la herencia de un carácter recesivo autosómico único (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

## Osteogénesis imperfecta hereditaria

En vacunos Holstein frisona y ovejas Romney. Se trasmite como un rasgo autosómico dominante. Los terneros presentan anomalías clínicas ya en el momento del nacimiento; y los principales signos son dientes de color rosa claro, y debilidad de los tendones flexores en las cuatro patas, de manera que son incapaces de mantenerse en pie. Los terneros empeoran de forma progresiva, el tamaño del cuerpo al nacer es más pequeño de lo normal (Listrat y col., 2005).

La radiología muestra numerosas fracturas en los huesos largos, así como capas finas de dentina y esmalte en los dientes, que adquieren un color rosa debido a la exposición de la pulpa aumentada de tamaño. La movilidad exagerada de las articulaciones se debe al reducido tamaño de los ligamentos y tendones. En el ganado vacuno Charolais se produce un síndrome de fragilidad ósea simple que se denomina Osteogénesis imperfecta (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

## Enanismo hereditario

Se da en vacunos y hay dos formas de expresión que describiremos a continuación:

### Enanos bufadores (mucopolisacaridosis)

Estos terneros tienen patas cortas y anchas y mandíbulas inferiores prominentes. Los dientes mandibulares pueden sobresalir 2-4 cm por delante de la almohadilla dental. La frente sobresale y los maxilares presentan deformidad, y la obstrucción de las vías respiratorias provoca disnea y una respiración estertorosa. Es frecuente que la punta de la lengua sobresalga de la boca y que los ojos sean saltones. La forma predominante del problema parece ser hereditaria como carácter recesivo simple. La enfermedad puede ser diseminada por una selección inconsciente de heterocigotos. Las razas Hereford y A. Angus son las que se afectan con más frecuencia. Los animales portadores heterocigotos se pueden detectar mediante un estudio detenido de la cabeza, utilizando un perfilómetro especial (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La exploración radiológica de las vértebras lumbares durante los 10 primeros días de vida puede revelar compresión de las vértebras, desaparición de la concavidad en la superficie ventral de los cuerpos vertebrales y encorvamiento hacia delante de las apófisis transversas lumbares de los animales afectados. Se han utilizado también pruebas fisiológicas, debido a una posible relación entre la enfermedad y el hipotiroidismo. Los valores séricos de proteínas, calcio, fósforo y magnesio están dentro de los límites normales en los terneros afectados. Se ha demostrado que estos terneros excretan glucosaminoglucanos en concentraciones 30 veces superiores a las encontradas en orina de terneros normales, lo que indica un error enzimático del metabolismo similar al de las mucopolisacaridosis de los seres humanos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

A los 125 días de gestación se puede determinar ya si el feto padece enanismo hereditario, a través de ovulaciones múltiples, inseminación artificial y la realización de cesáreas precoces (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).



## Acondroplasia congénita hereditaria con hidrocefalia

Registrada primero en terneros bulldog en vacunos de la raza Dexter, Jersey, Guernsey, Holstein y japonesa marrón. Los terneros afectados suelen terminar en abortos aunque algunos llegan al final de la gestación y causan distocia fetal debido a la hidrocefalia extrema. La frente sobresale por encima de una cara escorzada, con una nariz corta y hundida. La lengua sobresale, el paladar está hendido o no existe, el cuello es corto y grueso y las patas están acortadas (Listrat y col., 2005).

Son defectos acompañados de anasacra fetal e hidroamnios. El defecto es principalmente una condrodistrofia, más que una acondroplasia; los huesos nasales y el maxilar no crecen. La deformación del cráneo provoca la hidrocefalia, el trastorno se hereda como carácter recesivo simple, aunque se ha registrado una forma dominante en Jersey. La forma heterocigota en Dexter se reconoce por la cortedad de sus patas (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La displasia es un defecto de crecimiento intersticial del cartílago, lo que provoca que los huesos sean cortos. El modo de herencia es necesario aclarar. La deficiencia de manganeso se ha afirmado que es la causa del trastorno (Listrat y col., 2005).

## Aracnomelia hereditaria (condrodisplasia hereditaria)

Parece que se hereda como un simple rasgo autosómico recesivo (Listrat y col., 2005).

Un síndrome letal de Artrogriposis arachnomelia fue descrito por los trabajadores alemanes y suizos en la década de 1980 en el ganado Simmenthal y Brown Swiss. Ocurrió en los hijos de Brown Swiss importados de los Estados Unidos y los terneros afectados en Alemania y Suiza remonta a su antepasado. Las lesiones principales se encuentran en los sistemas esquelético y muscular y los terneros afectados nacen muertos o viven sólo unas pocas horas (Listrat y col., 2005).

Los terneros afectados presentan extremidades de araña, distales finas y exageradamente largas (Listrat y col., 2005).

Los músculos son más pequeños y las articulaciones son normales; los huesos son frágiles. También cuentan con la mandíbula inferior corta y cifoescoliosis. Por lo general, hace que los terneros afectados provoquen distocia. Recientemente, los autores reportaron el primer caso de este defecto en los Estados Unidos (Listrat y col., 2005).

## Prognatismo

Es de suma importancia en los rumiantes y hay pruebas sólidas que tal defecto es hereditario. La enfermedad es más frecuente en ganado de engorde que en ganado de leche. En la raza Hereford y Angus se cree que la herencia está condicionada por un gen recesivo simple (Blood y col. 1992., Radostitis y col., 2002).

## Braquignatia

Desarrollo escaso de la mandíbula, se da más que nada en ganado lechero Shorthorn, Jersey, Holstein, Ayrshire y Simmenthal, siendo tan grave el defecto en ocasiones que impide la succión. Síndrome de la enfermedad articular degenerativa generalizada en terneros Angus (Listart y col., 2005).

Probablemente la herencia del defecto está condicionada por un gen recesivo (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Listart y col., 2005).

Un defecto bastante común en el ganado bovino es la mandíbula inferior corta, en el que el grado de afectación puede variar considerablemente. La forma letal incluye la retención de los dientes molares. También la lesión se encuentra en el síndrome de osteopetrosis en terneros Angus (Listart y col., 2005).

## Polidactilia

Se define como un aumento en el número de dígitos, por lo general afecta a las patas delanteras. Se transmite la característica poligénica en varios bovinos de la raza Simmenthal, requiriendo el gen dominante en un locus y el gen recesivo en otro (Listart y col., 2005).

## Sindactilia

Se define como la fusión de los dígitos funcionales o no división, se produce en varias razas de ganado, tales como Holstein, Angus, Chianina, Simmenthal. Se define mejor en el ganado Holstein, en el que se hereda como un simple rasgo autosómico recesivo con diferentes grados de expresividad, penetrancia incompleta, y el efecto pleiotrópico. La pata delantera derecha se ve afectada por lo general, seguido de la pata delantera izquierda. Si tres piernas se ven afectadas, son dos patas delanteras y la pata trasera derecha. El grado más avanzado de sindactilia en Holstein se ve siempre sobre la pierna delantera derecha. La participación de las cuatro patas es poco frecuente en ganado Holstein, pero es común en ganado de carne (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002; Listart y col., 2005).

## Enfermedades hereditarias de las articulaciones

Cuadro VIII. Síntesis de las enfermedades hereditarias de las articulaciones.

Enfermedad	Raza
Artrogriposis	todas las razas



## Artrogriposis

Se define como una articulación fija en posición anormal al nacimiento. El defecto puede ser en las patas traseras o las cuatro patas. Se ha reportado en la mayoría de las partes del mundo y en muchas razas de ganado. La artrogriposis incluye más de una entidad etiológica y patológica. Con frecuencia se asocia con otros defectos congénitos, tales como paladar hendido, efectos teratógenicos que causan la ingestión de ciertas plantas, ciertas infecciones virales prenatales que causan Artrogriposis. La ingestión de altramuces de las vacas entre 40 y 70 días de gestación ha provocado diversos grados de artrogriposis asociado con defectos tales como tortícolis, escoliosis, cifosis, varios grados de hendidura de paladar y otros. Las infecciones virales prenatales pueden ser teratógenicos en animales. La infección intrauterina del virus Akabane provoca partos prematuros, abortos, defectos congénitos, artrogriposis, y hidroencefalopitios (síndrome de HA) en Australia, Japón, Israel y Kenia. La transmisión experimental a través de insectos del virus de la fiebre catarral ovina a vaquillonas preñadas tiene como resultado abortos, mortinatos y defectos congénitos, tales como artrogriposis, campylognathia y prognatismo con el cráneo abombado. También la artrogriposis puede ser causada por la homocigosis de un gen autosómico recesivo asociado con el paladar hendido en terneros Charolais que ha sido reportado en varias partes del mundo. La artrogriposis de las dos patas traseras se la ve asociada con defectos de la médula espinal, como espina bífida y *Perosomus elumbis*, neuromiodisplasia (Listrat y col., 2005).

## Enfermedades hereditarias de los músculos

Cuadro IX. Síntesis de las enfermedades hereditarias de los músculos.

Enfermedad	Raza
Hernia Umbilical	varias razas
Musculación Doble	Charolais

### Hernias umbilicales

Las hernias umbilicales en vacunos Holstein se produce por la influencia de uno o más pares de genes autosómicos recesivos de frecuencia más bien baja, también pueden ser producidas por un gen dominante con penetrancia incompleta, o influido por factores ambientales (Blood y col., 1992, Radostitis y col., 2002).

Hernia umbilical (HU) se ha observado en varias razas de ganado. Este defecto es detectable entre 8 y 20 días después del nacimiento, y consta de varios grados de protrusión, principalmente de una parte del intestino u otros órganos abdominales a través de la pared del abdomen en el ombligo; esta protuberancia está cubierta con la piel y el tejido subcutáneo. El tamaño de las HU depende del anillo umbilical esté incompletamente cerrado, va desde 1,5 cm, a un anillo muy grande (de 5 a 10 cm)

donde existen algunos de los contenidos viscerales, incluyendo intestino envuelto en el mesenterio, el peritoneo, etc. Dicho defecto se observó con mayor frecuencia en hembras que en los machos (Ron y col., 2004).

La HU en la población bovina Holstein israelí, la frecuencia de retención de placenta se incrementó de 7% en vacas de primera cría sin HU, al 18% en vacas de primer parto con HU. Diversas opiniones se han ofrecido en cuanto a las causas de la hernia, inclusive lesiones físicas, trastornos digestivos, la presión excesiva, debilidad muscular y la herencia (Ron y col., 2004).

Estudios recientes indican que HU está asociada con la función de la ciclina-quinasa dependiente, proteína inhibidora P57 kip2, un regulador de la proliferación celular. Similar a la insulina factor de crecimiento (IGF)-II mutación del receptor y sobre la expresión de IGF-II también se traduce en onfalocele. La interrupción del gen MARCKS que codifica un sustrato de proteína quinasa C también conduce a la hernia (Ron y col., 2004).

Se reportaron gran número de animales con hernia umbilical en diferentes rebaños, donde los mismos eran descendientes de un antepasado común. Se sugirió por lo tanto que era hereditario o bien limitado al sexo dominante, por lo tanto las hembras no se vieron afectadas, siendo dominantes en el macho y recesivo en las hembras (Ron y col., 2004).

La baja frecuencia de los terneros afectados en la población general y entre la descendencia esperada de sus portadores indica que, el responsable es un solo gen con penetrancia parcial o múltiples loci con efectos aditivos (Ron y col., 2004).

Según Citek y col (2009) la hernia umbilical es el desorden que se produjo con mayor frecuencia en un período de 15 años donde se analizaron 474 toros de los que 84 transmitieron la enfermedad en la descendencia 17,7 %.

En Alemania, se encontró una incidencia global del 1,8%, y se llegó a la conclusión de que la línea del padre tuvo una influencia significativa. También se informó que estimaciones de heredabilidad era 0,4 para HU congénitas y en los grupos de la progenie de toros en situación de riesgo de sufrir HU congénitas estaban en el rango de 0,1-14,2% (Citek y col., 2009).

Este defecto no podría explicarse por un rasgo autosómico recesivo o autosómico dominante monogénico, por lo que se postuló que más de un locus del gen está implicado en el mecanismo genético subyacente. Se recomienda que el uso de toros con ocurrencia de hernia umbilical en su descendencia debe ser restringido (Citek y col., 2009).

## Hiperplasia de las miofibrillas (musculación doble)

Es un trastorno hereditario, caracterizado por un aumento de la masa de los músculos esqueléticos debido a la presencia de una cantidad mayor de lo normal de fibras musculares, conocido en muchas razas pero con gran predominancia se expresan en los Charolais. No se ha establecido la forma de herencia, pero los heterocigotos suelen mostrar cierto grado de hipertrofia muscular y es causada por un par de genes recesivos incompletos. Dicho carácter es buscado en Europa por la producción de canales carnosas y magras (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

Las características clínicas de la doble musculatura son muy variadas y sólo unos pocos terneros afectados presentan los caracteres completos. Lo más notable es el contorno redondeado de los músculos del hombro, espalda, rabadilla y los cuartos traseros estando estos últimos separados por profundas arrugas, especialmente entre el semitendinoso y el bíceps femoral, y entre los músculos longissimus dorsi de ambos lados. Los cuellos de dobles músculos, son más cortos y más gruesos. La cola se proyecta más adelante que en los animales normales. La diáfisis de los huesos largos tiende a ser más corta; existe un grado variable de macroglosia. Otros signos incluyen hipoplasia de los tractos reproductivos, alteraciones en la reproducción de los terneros, alcanzando la madurez sexual a una edad posterior. La gestación alargada junto con peso al nacer puede provocar distocia. Los animales con musculación dobles son menos viables y son particularmente susceptibles al raquitismo y problemas en las articulaciones (Listrat y col., 2005).

En el ganado afectado hay una incidencia muy alta con el talón de Elso, otros defectos asociados son Braquignatia y desviación del arco de los incisivos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

Técnicas de inmunohistoquímica demuestran una disminución significativa en la actividad de la succinato deshidrogenasa. La hipertrofia muscular hereditaria bovina está asociada con un número desproporcionado de fibras de tipo 2 glicolítico (Listrat y col., 2005).

## Defectos hereditarios de la piel

Cuadro X. Síntesis de los defectos hereditarios de la piel.

Enfermedad	Raza
Epidermolisis Bullosa	Simmenthal, Brangus, Holando colorado
Hipotricosis	Jersey, Holstein Guernesey
Ictiosis Congénita Hereditaria	Holstein, Poll noruegos

## Epidermolisis Bullosa

La Epidermolisis Bullosa (EB) se presenta en terneros Hereford recién nacidos y también ha sido diagnosticada en otras razas a nivel mundial como ser, Simmenthal, Brangus, Holando colorado (Dutra y col., 2007).

Se caracteriza por fragilidad de la piel y mucosas que se desprenden al menor trauma en grandes extensiones, con lesiones muy severas en la piel y de otros tejidos llevando a la muerte del animal al poco tiempo de nacer. Las lesiones son particularmente severas en los extremos distales de los miembros en los que se observa ulceraciones extensas, desprendimiento del rodete coronario con exungulación en los casos más severos ("enfermedad de las patas rojas") (Dutra y col., 2007).

La enfermedad es fatal por inanición y sepsis secundaria (Dutra y col., 2007).

Esta enfermedad además se presenta en humanos, bovinos, ovinos, caninos, felinos y equinos. Tiene una herencia autosómica recesiva e histológicamente es una patología caracterizada por la separación de la capa epidérmica de la membrana basal de la piel. Es producida por una mutación de locus simple con herencia autosómica recesiva. La mutación se produce en el gen KRT5 keratina 5 debido a una sustitución de una base G→A cambiando un aminoácido E478K. En el Uruguay se diagnosticó histopatológicamente como EB de tipo simple por Dutra y col (2007) y a nivel molecular por Kelly y col (2010).

## Hipotricosis congénita hereditaria

Enfermedad congénita, existe ausencia parcial o completa del pelo, también se hereda en cerdos y en ovejas Poll Dorset.

- Hipotricosis viable: se registra en ganado vacuno Guernesey y Jersey. Los terneros son viables siempre que se les proporcione abrigo, crecen normalmente, pero no son capaces de soportar la exposición al frío o al sol intenso. El trastorno se hereda con carácter recesivo monogénico.
- Hipotricosis no viable: Hipotricosis completa en la que el tiroides es anormalmente pequeño e hipofuncional y los terneros mueren inmediatamente después del nacimiento.
- Hipotricosis con anodontia: los terneros nacen sin pelo y sin dientes, la herencia del defecto está condicionada por un gen recesivo ligado al sexo en la raza Maine- Anjou y en otras europeas.
- Ausencia de pelo estriada: un gen semidominante ligado al sexo provoca la aparición de la ausencia de pelo estriada en la que se encuentran franjas estrechas e irregulares de de Hipotricosis en hembras de Holstein.

- Hipotricosis parcial: se registra en ganado de raza Hereford; el carácter se hereda de forma recesiva simple. En la histología se observa acumulación de grandes gránulos trichohialinos en los folículos pilosos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

Ictiosis congénita hereditaria (enfermedad de las escamas de pescado).

Se caracteriza por alopecias y la presencia de placas de epidermis córnea que cubre toda la superficie cutánea. Se ha registrado en Holstein y Poll noruegos, también afecta a seres humano. El ternero recién nacido carece parcial o totalmente de pelo y la piel está cubierta por escamas córneas gruesas, separadas por fisuras que siguen los pliegues de la piel. Hay muchos folículos pilosos y pelos normales, pero se pierden en las áreas cubiertas por el crecimiento de escamas. En la biopsia cutánea obtenida por recorte se observa una capa gruesa, muy adherida de células queratinizadas. La enfermedad no tiene curación. El carácter hereditario del defecto se debe a la influencia de un gen recesivo único (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

#### Defectos hereditarios del aparato digestivo

Cuadro XI. Síntesis de los defectos hereditarios del aparato digestivo.

Enfermedad	Raza
Estenosis Rectovaginal	Jersey

#### Estenosis recto-vaginal hereditaria

El defecto está regulado por un gen autosómico recesivo, se diagnostica en la raza Jersey y se manifiesta como una estenosis del recto en ambos sexos y del vestíbulo vaginal en las hembras, existe un aumento del tono de ambos esfínteres; la inseminación en vacas afectadas es difícil y presentan dificultades para el parto de los terneros, las ubres son pequeñas y duras y la productividad es baja, el trastorno se debe a la presencia de bandas de tejido fibroso no elástico, el edema de las ubres es también una complicación frecuente. El 50 % de los heterocigotos también dan resultados positivos en las pruebas, así como también un pequeño porcentaje de los animales normales (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

## Defectos hereditarios del aparato reproductor

Cuadro XII. Síntesis de los defectos hereditarios del aparato reproductor.

Enfermedad	Raza
Anomalías del desarrollo testicular y escrotal	todas las razas

### Anomalías del desarrollo testicular y escrotal

El comportamiento reproductivo de un toro depende de su capacidad de copular y de fecundar. Está última, depende de la producción de espermatozoides normales por los testículos, por lo que la normalidad de estos órganos es muy importante para la capacidad reproductiva (Silva y col., 2008).

Los testículos pueden sufrir alteraciones físicas, entre otras, permanentes o pasajeras, adquiridas o congénitas, heredables o no. Las anomalías del desarrollo afectan físicamente a los testículos y son permanentes; las más importantes son la criptorquidia, la hipoplasia, el descenso incompleto y el tamaño reducido de los testículos (Silva y col., 2008).

La criptorquidia se ha observado en aproximadamente el 0.1 % de los toros, la hipoplasia y el tamaño testicular reducido parecen más comunes, ya que se han observado hasta cerca del 9% de frecuencia. Estas anomalías pueden tener origen genético y, en general, afectan la espermatogénesis, lo que puede reflejarse en baja fertilidad. Por otra parte, la función testicular también puede ser afectada por anomalías del escroto; y este órgano, además de lesiones y enfermedades, puede sufrir una anomalía del desarrollo. Está consiste en un crecimiento deficiente, que resulta en un escroto demasiado corto que, desde atrás, se ve como una cuña entre los muslos del toro (escroto cuneiforme), a diferencia del escroto normal, con cuello claramente distinguible. Esta anomalía interfiere con la termorregulación testicular y se puede acompañar de testículos pequeños y de fertilidad reducida. La importancia zootécnica y económica de diagnosticar precozmente estas anomalías es mucho mayor que la de hacerlo tardíamente, pero según algunos autores el diagnóstico es más seguro después de la pubertad. Sin embargo no se encontró evidencia de que este diagnóstico es más seguro después de la pubertad. Sin embargo no se encontró evidencia de que este diagnóstico no fuera más posible a una edad más temprana (Silva y col., 2008).

La hipoplasia puede tener varias causas, como: deficiencias nutricionales o carencias específicas en la dieta, anomalías endocrinas y algunas alteraciones genéticas o cromosómicas. Un caso particular de alteración cromosómica que causa hipoplasia bilateral es el conocido como síndrome de Klinefelter en humanos, en el que los individuos afectados tienen la constitución cromosómica XXY en lugar de la típica masculina XY. La hipoplasia unilateral parece ser más común, aunque esto podría relacionarse con la mayor facilidad para diagnosticarla,



ya que el testículo normal sirve como referencia; además, parece afectar con mayor frecuencia al testículo izquierdo, como se observó en el presente trabajo. Un aspecto importante fue la observación de casos evidentes de hipoplasia unilateral en toros de 6 a 7 meses de edad y la persistencia del problema, al menos hasta 12 meses más tarde; ya que, en general, se considera que el problema es de más fácil diagnóstico después de la pubertad (Silva y col., 2008).

Los testículos hipoplásicos contienen menos túbulos seminíferos y éstos tienen una funcionalidad reducida o alterada (Silva y col., 2008).

Estas alteraciones pueden ocurrir en el testículo descendido de un individuo con criptorquidia unilateral, o incluso en individuos aparentemente normales, ya que la disgenesia testicular no siempre se traduce en criptorquidia. La criptorquidia es de más fácil diagnóstico incluso a temprana edad, ya que los testículos descienden al escroto en el período perinatal; la forma unilateral es más frecuente y afecta mayormente al testículo izquierdo, probablemente debido a que éste desciende, en general, más tarde que el derecho (Silva y col., 2008).

Los testículos intra-abdominales no producen espermatozoides y los no completamente descendidos pueden tener un grado variable de disfunción, independientemente de los problemas que pueden ocurrir como manifestación de la disgenesia testicular de la que la criptorquidia es una consecuencia. Por esta razón, los criptorquidos unilaterales, con el testículo descendido aparentemente normal, pueden presentar diferentes grados de sub-fertilidad (Silva y col., 2008).

La disgenesia de los testículos puede ser causada por factores genéticos, epigenético (cambios heredables en la expresión genética sin modificaciones en el ADN) o ambientales (exposición in útero a estrógenos o a antiandrógenos) (Silva y col., 2008).

#### Otros defectos hereditarios

Cuadro XIII. Síntesis de otros defectos hereditarios.

Enfermedad	Raza
<i>Schistosomus Reflexus</i>	todas las razas
Síndrome de Chediak-Higashi	Hereford, Brangus, Negra japonesa y otras

### *Schistosomus reflexus*

Citek y col (2009) realizaron una revisión sobre las enfermedades congénitas en República Checa entre 1986 y 2001, destacando como más frecuente el *Schistosomus reflexus*.

Esto es una anomalía congénita fatal caracterizada por la exposición de las vísceras abdominales y la notable inversión de la columna vertebral. La condición parece ser un defecto de una familia (Macedo y col., 2011).

Se trata de una malformación con importantes implicaciones clínicas y es siempre un desafío para los veterinarios y criadores. Los resultados encontrados por estos autores sugieren una implicancia familiar, ya que de 35 toros de que proviene su ascendencia, 20 pertenecían solamente a tres líneas. Esto encaja con la hipótesis de la herencia autosómica recesiva (Citek y col., 2009).

Once toros habían producido otros defectos junto con *schistosomus reflexus*, pero con una amplia variabilidad. Por ejemplo, un toro padre de un ternero con *schistosomus reflexus* produjo atresia anal y rectal, y también braquignatia inferior y criptorquidia a tres terneros más. En otro padre, se informó en un ternero amorfo globosus y *schistosomus reflexus* en la otra cría. No obstante, los datos son insuficientes para la especulación razonable en las conexiones genéticas. En siete toros, *schistosomus reflexus* se vio acompañado de otros defectos asociados con la reproducción, tales como momificación fetal, gigantismo fetal, muerte fetal, gestación prolongada, abortos, genitales hendidos, criptorquidia y el escroto doble (Citek y col., 2009).

### Síndrome de Chediak- Higashi

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva simple y ha sido diagnosticada en la raza Hereford, Brangus, Negra japonesa y otras. Los animales con afectación clínica apenas crecen; son albinos incompletos con hipopigmentación oculocutánea generalizada, es decir, pelo gris claro, hipopigmentación del iris y el fondo del ojo, fotofobia, lagrimeo, y presentan anemia, ganglios linfáticos aumentados de tamaño y edematosos y un defecto de los mecanismos de defensa inmunitario, de forma que a menudo mueren por septicemia. La duración media de la vida de estos animales es de un año (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

La enfermedad se diagnostica con facilidad mediante la detección de un aumento anómalo de los gránulos citoplasmáticos en neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos (Blood y col., 1992; Radostitis y col., 2002).

## ENFERMEDADES GENÉTICAS DIAGNOSTICADAS EN URUGUAY

Cuadro XIV. Síntesis de las enfermedades genéticas diagnosticadas en Uruguay.

Enfermedad	Raza
BLAD	Holstein/Friesian
Alfa manosiidiosis	A. Angus,
MSUD	Polled Hereford, Shorthon
Epidermolisis Bullosa	Simmenthal, Hereford Holando
Osteopetrosis	A. Angus Red Angus
Cardiomiopatía de pelo crespo	Polled Hereford
ICM	Hereford
Fragilidad Cromosomica (Xq 3.1)	Holando
Síndrome Congénito Hidrocefalo/ Microftalmia	todas las razas del Uruguay
Agenesia Anal	Holando más frecuente



En el Uruguay se han diagnosticado en bovinos lecheros de la raza Holando animales portadores de la Deficiencia de Adhesión Leucocitaria Bovina (BLAD) (Llambí y col., 2003, Llambí y col., 2007).

En bovinos de carne:  $\alpha$  Manosiidiosis (Kelly y col., 2010, Rivero y col., 2011), enfermedad de la orina con olor a jarabe de Arce (MSUD 248) (Kelly y col., 2008), Epidermolisis Bullosa (Kelly y col., 2010), Osteopetrosis (Dutra y col., 2009) y cardiomiopatía de pelo crespo (Dutra y col., 2007).

Además existen descritas en el país otras enfermedades poligénicas como la Displasia u osteoartrosis de cadera en bovinos Hereford machos (toros y novillos) (Dutra., 1995)

Han sido puestas a punto varias técnicas para el diagnóstico molecular de EHL como: DUMPs (Llambí, 2002), BLAD (Llambí y col., 2003, Llambí y col., 2007), Citrulinemia (Llambí, 2002, Kelly y col., 2010), MSUD 248, MSUD 1380, Mioclonia Congénita (ICM) (Kelly y col., 2008), Alfa Manosidosis I (Kelly y col., 2010, Rivero y col., 2011), Epidermolisis Bullosa (Kelly y col., 2010), Osteopetrosis (Dutra y col., 2011).

La alfa manosidosis se diagnóstico por primera vez por Rivero y col (2001) con el método lectinohistoquímico en el bulbo raquídeo, cerebelo y médula espinal de novillos Aberdeen Angus.

Posteriormente se confirmó mediante técnicas moleculares por Kelly y col (2010).

La Osteopetrosis en Angus negro (“enfermedad de mármol”), fue diagnosticada por Dutra y col (2009) y en Angus colorado, Dutra y col (2011) confirmándose está última mediante diagnóstico molecular.

La osteopetrosis, probablemente ingresó al país mediante el semen importado de toros americanos portadores, que fue usado por varias cabañas nacionales, de allí es que pueda estar difundida en predios comerciales (Kelly, L. com. pers. 2012).

En nuestro país Dutra y col (2007) describen por primera vez casos de cardiomiopatía congénita asociada al pelaje crespo en terneros de la raza Polled Hereford en Uruguay.

Los terneros presentaban un pelaje denso, rizado y mostraban signos clínicos de depresión e intolerancia al ejercicio. La mayoría murieron dentro de los 7 días de nacidos destacando cardiomegalia a la necropsia. El autor concluye que la Cardiomiopatía asociada al pelaje crespo tiene una incidencia relativamente alta en la raza Polled Hereford de Uruguay (Dutra y col., 2007).

La Mioclonia congénita se diagnosticó por primera vez por Dutra & Lussich (2007).

Posteriormente en 14 vacas madres de terneros Hereford con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Mioclonia Congénita, remitidas por el Laboratorio Regional Este de la DILAVE “Miguel C. Rubino” detectó 5 portadores mediante la técnica de PCR/RFLP. (Kelly, L. com. pers., 2012).

Otras enfermedades que vale mencionar han sido diagnosticadas en bovinos y se han asociado a la fragilidad cromosómica con alteraciones de la fertilidad (Llambi y col., 2007).

En la raza Holando-Uruguaya está descrita la manifestación espontánea de fragilidad en el brazo q del cromosoma sexual X (Xq 3.1) con una frecuencia del 2,97% y fue diagnosticada por estudio citogenético (Llambí, y col., 2007).

También Dutra y col (2010) diagnosticaron el Síndrome congénito hidrocefalo/microftalmia, un caso de malformación congénita ocular y nerviosa.

Dicho síndrome ocurre en forma esporádica en todas las razas bovinas en Uruguay. La causa más común de este síndrome es la infección por el virus BVD, aunque también se ha reportado la infección con el virus Akabane (exótico en Uruguay), la deficiencia de vitamina A y la transmisión por un gen autosómico recesivo en las razas Hereford, Jersey y Shorthorn. El efecto teratogénico del virus BVD ocurre cuando la infección se produce entre los 100 y 170 días de gestación.

Cuadro XV. Enfermedades genéticas sospechadas en Uruguay.

Enfermedad	Raza
Protoporfiria	Limousin
Duplicidad cefálica	varias
Síndrome de Chediak-Higashi	Hereford
Polidactilía	Simmenthal
Sindactilía	Holstein, Angus,
Ictiosis	Holstein
Tertera Canguro	Jersey
Labio leporino	varias razas
Hipotricosis parcial congénita	Hereford
Gestación prolongada	Holstein
Hidrocefalia con y sin cráneo abovedado	Holstein/ Polled Hereford
Aracnomelia	Simmenthal
Síndrome de malformación Congénita	varias razas
Talón de Elso	Jersey

Fuente: Moraes, J. com. pers., 2012.

Diagnóstico clínico y patológico

## **AGENESIA ANAL**

La atresia anal, agenesia anal o ano imperforado es un defecto congénito que puede afectar a todas las especies, siendo más frecuente en los terneros y lechones donde parece haber un patrón hereditario y de hecho corresponde al caso que expondremos (Basrur y col., 1990; Kilic y col., 2004).

Es bastante frecuente en cerdos, ovejas y en menor medida en ganado vacuno, la aparición del defecto está condicionada por la herencia de un gen recesivo único, aunque no hay muchas pruebas que lo respalden (Blood y col., 1992; Martens y col., 1995; Radostitis y col., 2002).

También se presenta en pequeños rumiantes, donde parece corresponderse con una alteración poligénica que ocurre en ciertas líneas de cabras y de ovejas (Basrur y col., 1990; Kilic y col., 2004).

Existen ciertas hipótesis sobre la agenesia, entre estas podemos mencionar que se expresa con más frecuencia en la raza Holstein- Friesian, posiblemente debido a que su colón en desarrollo crece a un ritmo más rápido y/o hasta un grado mayor que en otras razas de ganado. Otra de las hipótesis que se manejan frente a la etiología de la agenesia es la palpación temprana o vigorosa por el recto de la vesícula amniótica que parece aumentar el riesgo en un feto genéticamente predispuesto, probablemente a través de la palpación se induce un daño del desarrollo de la vasculatura del colón (Syed y col., 1993; Martens y col., 1995; Constable y col., 1997; Kilic y col., 2004).

Cualquier segmento intestinal desde el duodeno hasta el ano puede ser atrésico. Las lesiones más frecuentes en terneros aparecen en yeyuno, íleo, colon o ano. La atresia anal se clasificó en la literatura veterinaria en cuatro clases, basadas en diferentes grados de disgenesia o agenesia del recto y el ano (Blood y col., 1992; Martens y col., 1995; Constable y col., 1997; Radostitis y col., 2002; Kilic y col., 2004).

- Atresia Tipo I es una obstrucción dentro de la mucosa del lumen intestinal.
- La atresia anal tipo II o ano Imperforado es descrito como un extremo distal ciego sin el desarrollo del ano; el recto es a menudo adecuadamente desarrollado, pero el ano está cubierto por una delgada piel de la membrana.
- La atresia Tipo III es similar al tipo II, excepto que los extremos proximal y distal del ciego son completamente separados y hay un defecto mesentérico correspondiente al segmento de falta de intestino.
- Los animales con atresia tipo IV tienen un segmento distal del intestino en espiral. La historia y los hallazgos del examen físico en los terneros con atresia intestinal con frecuencia son similares (Blood y col., 1992; Martens y col., 1995; Radostitis y col., 2002; Kilic y col., 2004).

Los más afectados inicialmente son los terneros al pie de la madre luego de mamar después del nacimiento. El tiempo hasta la aparición de signos clínicos de la enfermedad puede variar de 1 a 6 días. Los principales signos clínicos de la

enfermedad son depresión, anorexia y distensión abdominal. Con frecuencia, el propietario no ha visto en el becerro la deposición del meconio o las heces (Arañez y col., 1956; Hunter y col., 1974; Kilic y col., 2004).

En la totalidad de los casos en que no se experimenta cirugía, se produce la muerte por autointoxicación con la materia fecal que no puede ser excretada (Syed y col., 1993, Martens y col., 1995).

El diagnóstico de atresia intestinal es a menudo presuntivo sobre la base de la edad, la historia y hallazgos del examen físico por inspección visual de la región perineal o por palpación digital limitada al vestigio anal para evaluar si la abertura está presente (Kilic y col., 2004).

El pronóstico para la reparación de atresia en los terneros era pobre, y los informes de resultados exitosos de la cirugía eran raros. Recientemente, la supervivencia de terneros sometidos a tratamiento de atresia intestinal tiene mejor resultado al corto plazo que van del 43 al 71%. El tratamiento quirúrgico consiste en establecer una derivación del segmento intestinal atrésico por el uso de la anastomosis o por establecimiento de una abertura perineal en animales con atresia (Kilic y col., 2004).

Vale destacar que la bibliografía que utilizamos hace mención a la agenesia como sinónimo de la atresia anal, por lo que nosotros lo hacemos de la misma forma en este trabajo.

## **OBJETIVOS**

### **Generales:**

Contribuir al estudio de las enfermedades genéticas en bovinos.

Contribuir al estudio de la agenesia anal congénita en bovinos

### **Específicos:**

Realizar una revisión bibliográfica de las principales enfermedades genéticas ya sea de origen hereditario como congénito.

Describir los hallazgos anatómicos y patológicos de un caso clínico de un bovino con agenesia anal congénita.



## MATERIALES Y MÉTODOS

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

El 22/3/10 se visita el establecimiento del Sr. Gilberto Yinella, ubicado en ruta 3 en intersección calles nº 28 y E, seccional policial 4ta del Dpto. de Paysandú-Uruguay.

La superficie del mismo es de 42 Has. Con una dotación de 52 bovinos cruza, de razas lecheras y carniceras: 37 vacas, 3 toros y 12 terneros (5 machos y 7 hembras).

El motivo de consulta fue que había nacido un ternero de menor tamaño que el resto y que además llamaba la atención porque carecía de ano.

Se tiene como antecedente que durante el servicio se utilizan animales con cierto grado de parentesco.

El ternero nació por parto normal, y era hijo de una vaca cruza Holando x Normando, boca llena, de 2ª. Cría, con caravana de trazabilidad nº 001611700, y con 2,5 (escala 1-5) de estado corporal. El padre no se pudo identificar ya que el productor no lleva registros reproductivos. Los tres toros que estaban en el predio eran hijos de las vacas a las cuales servían.

Se llevó el animal a la Estación Experimental "Dr. Mario A. Cassinoni" (EEMAC), Paysandú- Uruguay, donde permaneció durante 5 días, en los cuales se les realizaron los exámenes clínicos y colaterales respectivos.

El 26/3/10 se trasladó el animal al Laboratorio Regional Noroeste "Miguel C. Rubino" donde se sacrificó y posteriormente se realizó la necropsia.

Para la eutanasia del animal se utilizó xilacina como tranquilizante a una dosis de 0,2 mg/kg intramuscular continuado de tiopental sódico como anestésico a una dosis de 6 mg/kg intravenoso lento hasta lograr una sobredosis.

Se practicó la necropsia empleando la técnica descrita por Rivero y col., (1987).

## RESULTADOS

A la inspección del ternero se pudieron recopilar los siguientes datos; conducta exaltada e inquieta, el animal permaneció la mayor parte del tiempo parado con una marcha envarada al caminar, mucosas cianóticas, ganglios mesentéricos aumentados de tamaño, frecuencia cardíaca con la alteración del ritmo por la persistencia del orificio oval y el conducto arterioso, frecuencia respiratoria un poco aumentada.

El cuadro clínico observado en este ternero coincide con el descrito por Kilic y col., (2004), en el que el ternero afectado se encuentra al pie de la madre y presenta depresión, anorexia y distensión abdominal, sin haberse apreciado deposición de meconio o de heces.

Otro caso similar fue descrito por Loynachan y col., (2006), donde el animal afectado es un becerro Angus de 5 días de edad con las mismas manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente, el cual padece atresia anal tipo II y lo más llamativo es la presencia de pene bifido.

Como se puede apreciar en la figura 1 se observa el tamaño pequeño del ternero pero sobre todo y lo más llamativo la cola quebrada la cual se asocia con insuficiencia cardíaca.

En la figura 2 se puede ver muy detenidamente la ausencia del ano y la presencia de un clítoris por detrás de los testículos.



Figura 1. Ternero con cola quebrada.      Figura 2. Clítoris y ausencia de ano.

Mediciones: peso del ternero: 13,4kg

Base cráneo a base de la cola: 62 cms

Cabeza: 21 cms

Relación cráneo/ cara: 11,8 cms



Escapula: 16 cms

Humero: 11,5 cms

Antebrazo: 12 cms

Mano: 21 cms

Cola: 23 cms

Fémur: 15 cms

Tibia/ peroné: 17 cms

Pie: 24 cms

Altura de grupa: 59 cms

Alzada de la cruz (absoluta): 51 cms

Circunsf. torax: 54,5 cms

Circunsf. Xifoides: 57 cms

Carpo derecho aumentado de tamaño con respecto al opuesto, dicha tumoración se localiza más concretamente en la estructura ósea.

Ciego e intestino grueso con abundante gas, causado por la migración de m.o.

Vesícula biliar hemorrágica y con abundante gas.

Riñón, hemorrágico.

Peso: 39,2 grs.

Tamaño: riñón derecho → largo: 7,5 cms

→ ancho: 4 cms

→ profundidad: 2,5 cms

Tamaño: riñón izquierdo → largo: 7,5 cms

→ ancho: 4,5 cms

→ profundidad: 2,5 cms

Corazón: peso 135,1 gr; con agujero oval persistente y conducto arterioso habilitado (comunica arterias pulmonares con aorta).

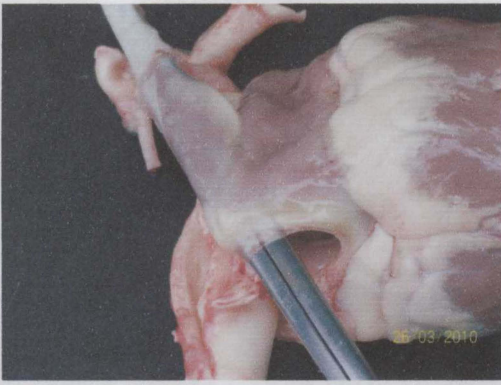


Figura 3. Agujero oval persistente.

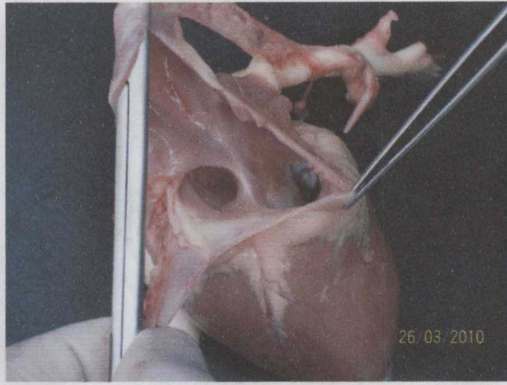


Figura 4. Conducto arterioso persistente.

Nódulo linfático precural aumentado de tamaño.

Hígado: Peso 323,7 grs.

Bazo: peso 19,8 grs



Figura 5. Pene bifido.



Figura 6. Fístulas en vísceras pelvianas

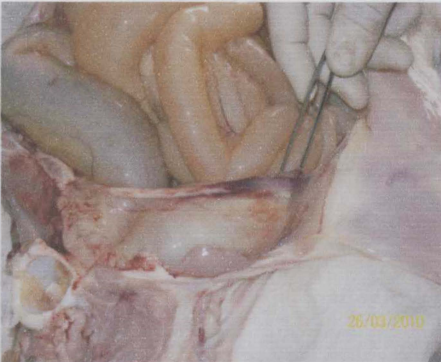


Figura 7: Vísceras pelvianas con gas.



Figura 8: Vesícula biliar hemorrágica.

## DISCUSIÓN

Los estudios de la anatomía durante la embriogénesis han propuesto una hipótesis para pene bífido, la misma sostiene que durante la formación del intestino grueso una cloaca que se forma une el sistema digestivo, urinario y genital. La porción final de la cloaca es formada por la membrana cloacal, que es un esbozo que involucra ciertas estructuras como ser genitales, vejiga, colon y el ano. En un feto normal el mesodermo emigra de la membrana cloacal para formar finalmente el tubérculo genital. Si la duplicación de la membrana cloacal se produce, la migración del mesodermo puede rodear las dos membranas de la cloaca y formar 2 tubérculos genitales, los que eventualmente pueden convertirse en dos falos (penes o clítoris) (Loynachan y col., 2006).

Haciendo referencia a nuestro caso y según lo descrito por los propietarios del establecimiento nunca antes se les había presentado un caso similar. La posible causa podría deberse al grado de consaguinidad constatado, al ser el toro utilizado hijo de las vacas a las cuales servía.

Los terneros con agenesia anal deben ser examinado de cerca para diferenciarlas de otras anomalías congénitas, incluyendo las del tracto urinario (agenesia renal, riñón en herradura, riñón poliquístico), el tracto genital (fístula rectovaginal, criptorquidia) y sistema esquelético (agenesia coccígea vertebral o sacro) (Oviedo y col., 2010).

Se descarta la presencia de anomalías congénitas del tracto urinario como ser las ya citadas dado que ambos riñones estaban presentes y sin alteraciones macroscópicas.

No se trato de fístula rectovaginal como lo describe Oviedo y col. (2010) dado que en primer lugar no existe la presencia de vagina, si se constataron fístulas penianas y de las vísceras pelvianas.

El criptorquidismo Oviedo y col. (2010) se descarta debido a que durante la inspección, palpación y necropsia, se verifica la presencia de ambos testículos en la bolsa escrotal.

Existen descripciones que indican la participación de otros sistemas del cuerpo en casos de alteraciones esqueléticas, como anomalías urogenitales y ano-rectales; pudiendo mencionarse el *Perosomus elumbis* la cual hace referencia a un conjunto raro de malformaciones congénitas que incluyen agenesia parcial o completa de las vértebras lumbares, sacras y coccígeas, donde la médula espinal termina en un canal vertebral ciego (Oviedo y col., 2010).

Se descarta la presencia de esta patología ya que no existen las malformaciones esqueléticas mencionadas anteriormente.

## **CONCLUSIONES**

La agenesia anal fue diagnosticada clínicamente. Se confirmó por medio de la anatomía patológica.

Los hallazgos patológicos permitieron además clasificarla como atresia de tipo II.

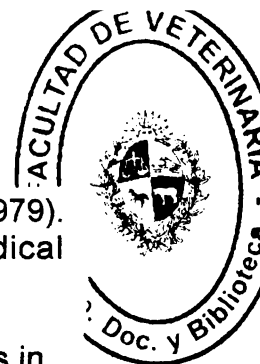
## BIBLIOGRAFÍA

1. Ackermann, M.; Kehrli, M.; Laufer, J.; Nusz, L.(1996). Alimentary and respiratory tract lesions eight medically fragile holstein Cattle with Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD). *Veterinary Pathology*. 33: 273- 281.
2. Ahmady, B.; Ebrahim. ; Lisey, L. ; Sajjad, M. (2009). Notificación de anomalías en un cordero - Notification of an abnormal in lamb. *redvet. Revista electrónica de Veterinaria* 10 (10). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101009/100912.pdf>. Fecha de consulta: 24/06/2012.
3. Alvin, F.; Weber.; Lance, C.; Buoen, B. A.; Brett L.; Terhaar, B. A.; George, R.; Harry, W.; Momont (1989). Low fertility related to 1/29 centric fusion anomaly in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 195 (5): 643-646.
4. Anderson, D.; Schmalsteig,F.; Finegold, M.; Hughes, B.; Rothlein, R.; Miller, L.; Kohl, S.; Tosi, M.; Jacobs, R.; Waldrop, T.; Goldman, A.; Shearer, W.; Springer, T. (1985). The severe and moderate phenotypes of heritable Mac-1, LFA-1 deficiency: Their quantitative definition and relation to leukocyte dysfunction and clinical features. *The Journal of Infectious Diseases*. 152 (4): 668- 684.
5. Arañez, J. B. (1956). Congenital atresia ani and recti in a calf. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 128 (2) : 68.
6. Arroyo, A. (2007). Defectos genéticos en bovinos. *Revista Angus* 07. Disponible en: <http://www.angus.org.ar/docs/Revistas/236/defectos.pdf>. Fecha de consulta: 24/06/2012.
7. Ayala, M. A.; Villagomez, D. ; Schweminski, S. L. (2000). Estudio citogenético y anatomopatológico del síndrome Freemartin en bovinos (*Bos Taurus*). *Veterinaria México*. 4 (31): 315-322.
8. Basrur, P.K.; Yadav,B.R. (1990). Genetic diseases of Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. 6 (3): 779- 802.
9. Berg, T.; Healy, P. J.;Tollersrud, O. K.; Nilssen, O. (1997). Molecular heterogeneity for bovine a-mannosidosis: PCR based assays for detection of breed-specific mutations. *Research in Veterinary Science*. 63: 279- 282.
10. Blood, D. C.; Radostitis, O. (1992). Enfermedades provocadas por la herencia de caracteres indeseables. En: Blood, D. C.; Radostitis, O. *Medicina Veterinaria*. 7ª. ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana. p.1474-1509.
11. Borland, N. A.; Jerrett, I. V.; Embury, D.H. (1984). Mannosidosis in aborted and stillborn Galloway calves. *Veterinary Record*. 114, 403-404.
12. Cítek, J.; Rehout, V.; Hájková, J. (2009). Congenital disorders in the cattle population of the Czech Republic. *Czech Journal of Animal Science*. 54 (2): 55–64.

13. Constable, P.; Shanks, R.; Huhn, J.; Morin, D. (1997). Evaluation of breed as a risk factor for atresia coli in cattle. *Theriogenology*. 48 (5): 775- 790.
14. Uruguay. Diario oficial N° 27561 (04/09/2008). Modificación de la ley 18.341. Montevideo, IMPO.
15. Dutra .F (1995). Estudio sobre la osteoartrosis de cadera del novillo Hereford y su relación con la osteocondrosis y la displasia de cadera. *Veterinaria (Montevideo)* 30:3-24.
16. Dutra, F.; Baroni, L. (2007). Epidemolisis bullosa hereditaria en terneros Hereford en Uruguay. XXXV Jornadas Uruguayas de Buiatría. 7-9 de Junio de 2007. Paysandú, Uruguay. p.270- 271.
17. Dutra, F.; Castro, A. (2007). Cardiomiopatía congénita asociada al pelaje crespo en terneros Polled Hereford en Uruguay. XXXV Jornadas Uruguayas de Buiatría. 7-9 de Junio de 2007. Paysandú, Uruguay. p. 268- 269.
18. Dutra, F.; Lussich, M. (2007). Edema neuroaxial hereditario en terneros Polled Hereford en Uruguay. XXXV Jornadas Uruguayas de Buiatría. 7-9 de Junio de 2007. Paysandú, Uruguay. p. 306- 307.
19. Dutra, F. (2009). Osteopetrosis en Red Angus. Primer diagnóstico en Uruguay. *Archivo Veterinario del Este: Vol. I: N 2, 3T*. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DILAVE/Laboratorios/Archivo%20Veterinario%20de%20Este%20-%20A%C3%B1o%20I%20N%C2%BA%202.pdf>. Fecha de consulta: 28/ 05/ 2012.
20. Dutra, F. (2009). Osteopetrosis en Angus negro (“enfermedad de los huesos de mármol”). *Archivo Veterinario del Este: 4T*. Disponible en: [http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DILAVE/Laboratorios/Archivo%20Veterinario%20de%20Este%20-%204T\\_2009.pdf](http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DILAVE/Laboratorios/Archivo%20Veterinario%20de%20Este%20-%204T_2009.pdf). Fecha de consulta: 28/05/2012.
21. Dutra, F. (2010). Síndrome congénito hidrocefalo/microftalmia. *Archivo Veterinario del Este*. Disponible en: [http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DILAVE/Laboratorios/Archivo%20Veterinario%20de%20Este%20-%204T\\_2010.pdf](http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DILAVE/Laboratorios/Archivo%20Veterinario%20de%20Este%20-%204T_2010.pdf). Fecha de consulta: 29/05/2012.
22. Franco, A.; Tsang- Long Lin.; Leder, A. (1992). Bovine Congenital Erythropoietic Porphyria. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 14 (6): 822.
23. Gilbert, R.; Rebhun, W.; Kim, C.; Kehrli, M.; Shuster, D.; Ackermann, M. (1993). Clinical manifestation of leukocyte adhesion deficiency in cattle: 14 cases (1977 1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 202 (3): 445-448.
24. Gentile, A.; Testoni, S. (2006). Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slovenian Veterinary Research*. 43 (1): 17-29.
25. Healy, P. J.; Cole, A. E. (1976). Heterozygotes for mannosidosis in Angus and murray grey cattle. *Australian Veterinary Journal*. 52: 385- 386.



26. Healy, P.J.; Babidget, P.J.; Embury, D.H.; Harrison, M.A.; Judson, G.J.; Mason, R.W.; Peterson, D.S.; Sinclair, A.J. (1983). Control of  $\alpha$ -mannosidosis in Angus cattle. *Australian Veterinary Journal*. 60 (5):135-137.
27. Healy, P. J.; Harper, P.; Dennis, J. A. (1990). Phenotypic variation in bovine  $\alpha$ -mannosidosis. *Research in Veterinary Science*. 49: 82- 84.
28. Healy, P. J.; Harper, P.; Dennis, J. A.; Macarthur, E.; Menangle (1990). Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, biochemical and genetic study. *Australian Veterinary Journal*, 67 (6):255-256.
29. Hunter, A. G. (1974). Atresia ilei in a calf. *Veterinary Record*. 8 (94): 170.
30. Kadokawa, H.; Minezawa, M.; Yamamoto, Y.; Takahashi, M.; Shimada, K.; Takahashi, H and Kariya, T (1995). Freemartinism among singleton bovine females born from multiple embryo transfer. *Browse Journals*. 44 (2):153-306.
31. Kelly, L.; Dutra, F.; D'Agosto, S. (2008). Diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias en el Uruguay: MSUD e ICM. XXXVI Jornadas Uruguayas de Buiatría. 7-9 de Junio de 2008. Paysandú. Uruguay. p. 241- 242.
32. Kelly, L.; Trenchi, G.; D'Agosto, S.; Ravagnolo, O.; Peraza, P.; Llambí, S.; Rivero, R.; Moraes, J.; Solares, E.; Dutra, F. (2010). Diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias. XXVI Congreso Mundial de Buiatría. Santiago de Chile. Chile. CD ROM.
33. Kehrl, M.; Schmalstieg, F.; Anderson, D.; Van Der Maaten, M.; Hughes, B.; Ackermann, M.; Wilhelmsen, C.; Brown, G.; Stevens, M.; Whetstone, C. (1990). Molecular definition of the bovine granulocytopenia syndrome: Identification of deficiency of the Mac-1 (CD11b/CD18) glycoprotein. *American Journal Veterinary Research*. 51 (11): 1826-1829.
34. Kilic, N.; Sarierler, M. (2004). Congenital intestinal atresia in calves: 61 cases. *Revue Médicine Veterinaire*, 155 (7): 381-384.
35. Kunieda, M.; Tsuji, T.; Abbasi, A.; Khalaj, M.; Ikeda, M.; Miyadera, K.; Ogawa, H.; Kunieda, T. (2005). An insertion mutation of the bovine F11 gene is responsible for factor XI deficiency in Japanese black cattle. *Mamm Genome*. 16 (5): 383-389.
36. Kumar, V.; Patil, C.; Sharma, R. (2011). Bovine factor XI deficiency: a recessive disorder in holstein friesian cattle- a review. *Agri. Reviews* 32 (3): 228-232.
37. Leipold, H. W.; Dennis, S. M. ; Huston, K. (1972). Congenital defect of cattle: Nature, cause and effect. *Canadian Veterinary Journal*. 16: 103-150.



38. Leipold, H.W.; Smith, J. E.; Jolly, R. D.; Eldridge, F. E. (1979). Mannosidosis of Angus Calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 175 (5): 457- 459.
39. Leipold, H. W.; Woolen, N. E.; Saperstein, G. (1990). Congenital defects in ruminants. En: Smith, B. *Large Animal Internal Medicine*. San Luis, Mosby, p. 1544-1566. San Louis.
40. Listrat, A.; Hocquette, J.; Picard, B.; Menissier, F.; Djiane, J.; Jammes. H. (2005). Growth hormone receptor gene expression in the skeletal muscle of normal and double-musled bovines during foetal development. *Reproduction Nutrition Development*. 45 (4): 393-528.
41. Llambí, S. (2002). Estudios citogenéticos- moleculares de la fragilidad del cromosoma sexual X y enfermedades hereditarias monogénicas en bovinos de la raza Holando Uruguayo (*Bos Taurus*). Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza. Facultad de Veterinaria. 142 p.
42. Llambí, S.; Guevara, K.; Rincon, G.; Zaffaroni, R.; De Torres, E.; Barrera, J.; Arruga, V.; Rodriguez, V.; Postiglioni, A. (2003). Frecuencia da deficiencia na adesao leucocitaria em uma populao de bovinos da rada holandesa, no uruguai. *Ars Veterinaria*. 19 (1): 52- 56.
43. Llambí, S. (2005). Marcadores Moleculares de ADN y Sanidad de Bovinos de leche. *Enfermedades hereditarias en bovinos*. Disponible en: <http://enfermedadeshereditariasderumiantes.blogspot.com/2005/05/marcadores-moleculares-de-adn-y.html>. Fecha de consulta: 15/05/12.
44. Llambí, S.; Núñez, R. (2007). Identificación de fragilidad cromosómica mediante 5'azacitidina en linfocitos de bovinos. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 39 (1): 63-66.
45. Loynachan, A.; Jackson, C.; Harrison, L. (2006). Complete Diphallia, Imperforate Ani (Type 2 Atresia Ani), and an Accessory Scrotum in a 5- Day- Old Calf. *Journal of Veterinary Diganostic Investigation*. 18: 408.
46. Macedo, J.; Lucena, R.; Giaretta, P.; Kommers, G.; Figuera, R.; Irigoyen, L.; Barros, C. (2011). Defeitos congênitos em bovinos da Região Central do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 31 (4): 297- 306.
47. Mallerl, K.; Bernadina, W.; Kalsbeek, H.; Hoek, A.; Rutten, V; Wentink, G (1994). Bovine leukocyte adhesion deficiency, clinical course and laboratory findings in eight affected animals. *Veterinary Quarterly*, 16 (2): 65-70.
48. Marcus, E.; Kehrl, J.; Shuster, D.; Ackermann, M (1992). Leukocyte adhesion deficiency among holstein cattle. *Cornell Veterinary*, 82 (2): 103-107.

49. Martens, A.; Gasthuys, F.; Steenhaut, M.; De Moor, A. (1995). Surgical aspects of intestinal atresia in 58 calves. *Veterinary Record*. 6 (136): 141-144.
50. Marron, B. M.; Robinso, J. L.; Gentry, P. A.; Beever, J. E. (2004). Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. *Australian Veterinary Journal*. 35: 454- 456.
51. Marrube, G.; Pinto, G.; Robledo, G.; Rozen, F. (2005?). Bases para el diagnóstico de las enfermedades hereditarias en los animales domésticos. Disponible en: <http://www.fvet.uba.ar/areas/archgenetica/diagnosthereditarias.pdf>  
Fecha de consulta: 08/07/12.
52. Meydan, H.; Yildiz, M. A.; Agerholm, J. S. (2010). Screening for bovine leukocyte adhesión deficiency, deficiency of uridine monophosphate sybthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinemia and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 52: 56.
53. Oner, Y.; Keskin, A.; Elmaci, C. (2010). Identification of BLAD, DUMPS, Citrullinamia and Factor XI Deficiency in Holstein Cattle in Turkey. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*. 5 (1): 60-65.
54. On line Mendelian inheritance in animals (NCBI-OMIA). Disponible en : <http://omia.angis.org.au>. Fecha de consulta 01/01/11.
55. Oviedo, T.; González, M.; Oviedo, M. (2010). *Perosomus elumbis* asociado a hidrocefalia, anomalías urogenitales y ano-rectales en un feto mular. *Revista de Medicina Veterinaria y Zootecnia de Cordoba*. 15 (2): 2121-2126.
56. Pamela, B. (1991). Bovine factor XI deficiency. *Jm Practice*. 13 (1): 27-29.
57. Radostits, O.; Gay, C.; Blood, D.; Hinchcliff, K. (2002). Enfermedades provocadas por la herencia de caracteres indeseables. En: Radostits, O y col. *Medicina Veterinaria*. 9ª. ed. Madrid: McGraw Hill Interamericana. p. 2047- 2090.
58. Rivero, R.; Moraes, J.; Paradiso, E. (1987). Guía para técnicas de autopsia. XV Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandu. Uruguay. p. M 1- M 13.
59. Rivero, R.; Kautz S, Gomar, M. S.; Barros, S. S.; Gimeno, E. J. (2001). Enfermedad de almacenamiento lisosomal en terneros del norte de Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 36: 5- 9.
60. Rivero, R.; Matto, C.; Verdes, J. M.; Kelly, L.; Guerrero, F.; Gimeno, E. (2011). Diagnóstico de  $\alpha$  Manosidosis Hereditaria en bovinos de Uruguay. XV Encuentro Nacional de Patología Veterinaria. Goiânia. CD ROM.

61. Ron, M. ; Tager-Cohen, I. ; Feldmesser, E. ; Ezra, E. ; Kalay, D. ; Roe, B. ; Seroussi, E.; Weller, J. (2004). Bovine umbilical hernia maps to the centromeric end of autosome 8. *International Society for Animal Genetics*, 35: 431–437.
62. Smith, K. C.; Parkinson, T. J.; Pearson, G. R.; Sylvester, L.; Largo, S. E. (2005). Morphological, histological and histochemical studies of the gonads of ovine freemartins. *Veterinary Record*. 156 (6):164-168.
63. Silva, C.; Delgado, R.; Magaña, J.; Reyes, A. (2008). Abnormalities of testicular and scrotal development in Bulls of three breeds in southeast México. Disponible en:  
<http://www.ucol.mx/revaia/anteriores/PDF%20DE%20REVISTA/2008/sept/AIA%20No.%203%202008%20%28Silva%20et%20al.%29.pdf>. Fecha de consulta: 14/07/12.
64. Tadich, N.; Cubillos, V.; Wittwer, F. (1989). Edema neuroaxial sin hipomielinogenesis en un ternero Hereford. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 21 (2):167-171.
65. Tammen, I.; Klippert, H.; Kuczka, A.; Treviranus, A.; Pohlenz, J.; Stober, M.; Simon, D.; Harlizius, B.(1996). An improved DNA test for bovine leucocyte adhesion deficiency. *Research in Veterinary Science*, 60: 218-221.
66. Varaschin, M. S.; Wouters, F.; Prado, E. S. (1998). Porfiria eritropoética congénita em bovino no estado de minas gerais. *Ciencia Rural*, (Santa Maria). 28 (4): 695-698.
67. Syed, M.; Shanks, R.D. (1993). What causes atresia coli in Holstein calves?. *The Cornell Veterinarian*, 83 (4): 261-263.