



## Epidermolisis bullosa hereditaria en terneros Hereford en Uruguay

Fernando Dutra<sup>1</sup>, Luigi Baroni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DILAVE Miguel C Rubino, Laboratorio Regional Este, Avelino Miranda 2045, Treinta y Tres, Uruguay;

<sup>2</sup> Sociedad Fomento Rural, Mata 899, Melo, Uruguay.

### Introducción

La epidermolisis bullosa es un grupo de enfermedades mecano-bulosas raras en el hombre y muy raras en los animales, caracterizada por la extrema fragilidad de la unión dermo - epidérmica.<sup>6, 7, 13</sup> En los individuos afectados, traumas relativamente menores provocan el desprendimiento de la epidermis, la formación de vesículas y ampollas, y ulceraciones en la piel y membranas mucosas.<sup>6</sup> En bovinos, la enfermedad se ha reportado en terneros de la raza Simmental, Brangus, Holando colorado, y ocurre posiblemente otras razas.<sup>1, 2, 5, 12</sup> Las lesiones se presentan al nacimiento o se desarrollan a los pocos días de nacidos y se localizan en la cavidad oral y en la piel sobre las prominencias óseas, siendo particularmente severas en los extremos distales de los miembros en los que se observa desprendimiento y ulceración extensa, desprendimiento del rodete coronario con exungulación en los casos más severos ("enfermedad de las patas rojas").<sup>6, 14</sup> La enfermedad es invariablemente fatal por inanición y sepsis secundaria y la eutanasia es recomendable por razones humanitarias.<sup>6</sup> La epidermolisis bullosa congénita en animales es una enfermedad hereditaria, molecularmente y genéticamente heterogénea, que resulta de una mutación en alguno/s de los más de 10 genes que codifican las proteínas de la unión dermo - epidérmica.<sup>9, 13</sup> En humanos, se han diferenciado tres tipos de epidermolisis bullosa según la localización de la separación de la epidermis en la unión dermo - epidérmica: (1) en la forma simple -debida a mutaciones del gen de las citoqueratinas 5 y 14- la separación se produce en los queratinocitos basales de la epidermis; (2) en la forma de juntura o unión -debida a mutaciones del gen de la laminina 5- la separación se produce a nivel de la lamina lucida de la membrana basal; y (3) en la forma distrófica -debida a mutaciones del gen del colágeno VII- la separación se produce en la dermis superficial.<sup>4, 7, 13</sup> De los más de 30 subtipos descritos en humanos la mayoría son enfermedades autosómicas recesivas y otras dominantes.<sup>13</sup> La diferenciación entre las distintas formas de epidermolisis bullosa requiere de microscopía electrónica.<sup>4</sup> Ford y col. (2005) demostraron recientemente el subtipo simple de la epidermolisis bullosa en la progenie de un toro Holando-Jersey, asintomático, que resultó ser un mosaico para una mutación de novo en el gen de la citoqueratina 5. Diferentes subtipos de epidermolisis bullosa, la mayoría autosómicas recesivas, se han reportado en varias especies domésticas, incluyendo el búfalo, ovinos, caninos, felinos, y equinos.<sup>3, 6, 8, 10, 11</sup>

En el presente trabajo se reporta el primer diagnóstico de epidermolisis bullosa hereditaria en terneros de raza

Hereford en Uruguay.

### Datos Epidemiológicos y Resultados

La enfermedad se diagnosticó en setiembre y octubre de 2005 en un predio de la 14ª sección del departamento de Cerro Largo. Se afectaron en total 3 terneros de un rodeo puro por cruce de 34 vacas Hereford servidas durante varios años con un mismo toro Hereford. Algunas de las vacas del rodeo eran hijas del mismo toro pero no se pudo determinar si eran madres de los terneros afectados. La enfermedad había sido observada esporádicamente en el rodeo en los años anteriores por parte del propietario. Al nacer o a los pocos días los animales presentaban lesiones en la piel y cavidad oral, decúbito prolongado, incapacidad para mamar, y muerte por inanición o deshidratación. Un ternero vivo, hembra, Hereford, de 3 días de edad se remitió al Laboratorio Regional de Treinta y Tres para el estudio anatomopatológico. El animal estaba débil, deshidratado, y no hacía esfuerzo por levantarse. Presentaba alopecia, eritema, desprendimiento de la piel y ulceraciones sangrantes extensas en los 4 miembros, principalmente sobre el carpo, tarso, nudo, cuartilla y rodete coronario (Figura 1). Había restos de epidermis necróticos, secos, de color oscuro, cubriendo parcialmente las áreas ulceradas. Las pezuñas estaban desprendidas parcialmente del rodete coronario comenzando desde el talón y no tenían cojinetes plantares, indicando que el animal se había parado y caminado luego de nacer (Figura 2). Había áreas extensas de ulceración en el morro (Figura 3), paladar duro y blando (Figura 4), mucosa gingival, y cara dorsal y ventral de la lengua (Figura 5). Las úlceras de la lengua presentaban focos de reepitelialización y tenían los bordes elevados y en crecimiento centripeto indicando una lesión de varios días de evolución, tal vez intrauterinas. La presión moderada sobre el morro y la mucosa gingival tanto in vivo como post mortem provocaba fácilmente el desprendimiento de extensas láminas de epitelio. Histológicamente, en las áreas ulceradas de la piel de las extremidades se observaban costras y restos necróticos de epidermis en la superficie con un exudado inflamatorio fibrinosupurativo severo en la dermis subyacente. El examen histopatológico realizado en los márgenes de las lesiones más recientes mostró que la epidermis estaba nítidamente y completamente separada de la dermis formando bullas y vesículas extensas, permaneciendo la epidermis anclada a la dermis únicamente por los folículos pilosos (Figura 6). El techo de las bullas estaba formado por la epidermis con todas sus capas intactas, incluyendo los queratinocitos basales, y el piso lo formaba la dermis superficial normal sin ninguna reacción inflamatoria. El inte-

rior de las bullas estaba vacío o había escasos eritrocitos. Lesiones similares se observaron en la mucosa oral (Figura 7) y en el esófago (Figura 8). Estos hallazgos son compatibles con la epidermolisis bullosa. Aunque la separación de la epidermis en este caso parece ocurrir a nivel de la membrana basal y por lo tanto similar a la epidermolisis de juntura, son necesarios estudios ultraestructurales para definir el subtipo de epidermolisis bullosa.

---

---

### Conclusión

---

---

En conclusión, la consanguinidad del rodeo y los hallazgos clínicos y patológicos son consistentes con la epidermolisis bullosa hereditaria. La enfermedad está presente en la raza Hereford de nuestro país, por lo que es necesario que el Uruguay cuente con métodos de diagnóstico genético apropiados y que se investigue la incidencia y difusión de los genes involucrados.

---

---

### Agradecimientos

---

---

A los funcionarios del Laboratorio Regional de Treinta y Tres Srs. Mermoz Da Rosa, José Luis Piriz y Henry Machado por la ayuda en la sala de necropsia, laboratorio y campo. A la Dra. Lucy Kelly por los comentarios y aportes realizados.

---

---

### Summary.

---

---

Epidermolysis bullosa in calves of the Hereford breed is described for the first time in Uruguay. The disease occurred in the calving season of 2005 in a herd of 34 purebred cows of the Hereford breed, served with the same Hereford bull for several seasons. Some of the cows in the herd were daughters of the bull. Sporadic cases of the disease had been seen by the owner in the previous years. Clinical and postmortem examination in a four-day-old Hereford female calf showed lesions of skin, particularly over joints in distal limbs, and in oral mucosa, where the epithelium broke off easily by finger pressure, forming blisters and erosions. Histology pointed to the junctional form of epidermolysis bullosa, although ultrastructural investigation is necessary to confirm it. The diagnosis of epidermolysis bullosa, a hereditary disease, was based on clinical and histological findings.

---

---

### Referencias

---

---

1. Agerholm JS (1994). A congenital generalized epidermolysis bullosa in a calf. *J Vet Med A*, 41:139-142.
2. Bassett H. (1987). A congenital bovine epidermolysis resembling epidermolysis bullosa simplex of man. *Vet Rec* 121:8-11
3. Delgado L, Benavides J, Ferreras MC, García-Pariente C, Herrera E, Pérez V (2006). Diagnóstico de epidermolisis bullosa distrófica en corderos Assaf. XVIII Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria, Rabat, 28 - 30 de junio 2006, Marruecos, p27.
4. Fine JD, Eady RAJ, Bauer CEA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, et al. (2000). Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42:1051-1066.
5. Ford CA, Stanfield AM, Spelman RJ, Smits B, Ankersmidt-Udy AE, Cottier K, Holloway H, Walden, A, Al-Wahb M, Bohm E, Snell RG, Sutherland GT (2005). A mutation in bovine keratin 5 causing epidermolysis bullosa simplex, transmitted by a mosaic sire. *J Invest Dermatol* 124:1170-1176.
6. Hargis AM, Ginn PE (2007). The integument. En: *Pathologic basis of veterinary disease*. Donald McGavin & James F Zachary (Eds), 4th Ed., 2007, Mosby Elsevier, St. Louis Missouri, 63146, pp.1161-1162.
7. Has C, Bruckner-Tuderman L (2006). Molecular and diagnostic aspects of genetic skin fragility. *J Dermatol Sci* 44, 129-144.
8. Olivry T, Dunston SM, Marinkovich MP (1999). Reduced anchoring fibril formation and collagen VII immunoreactivity in feline dystrophic epidermolysis bullosa. *Vet Pathol* 36:616-618.
9. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA). Reprogen, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. MIA Number: 608/000340. World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/>
10. Riet-Correa F, Barros SS, Dame MC, Peixoto PV (1994). Hereditary suprabasilar acantholytic mechanobullous dermatosis in buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet Pathol* 31: 450-454.
11. Schott II HC, Petersen AD (2005). Cutaneous Markers of Disorders Affecting Young Horses. *Clin Tech Equine Pract* 4:314-323.
12. Thompson KG; Crandell RA; Rugeley WW; Sutherland RJ (1985). A mechanobullous disease with sub-basilar separation in Brangus calves. *Vet Pathol* 22: 283-285.
13. Uitto J, Richard G (2005). Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. *Clinics in Dermatology* 23, 33-40.
14. Veterinary Laboratories Agency's (VLA's) disease surveillance report (2005). Epidermolysis bullosa in calves in Great Britain. *Vet Rec* 157:305-308.