



Edema neuroaxial hereditario (posiblemente, maple syrup urine disease) en terneros Polled Hereford en Uruguay

Fernando Dutra¹, Miguel Lussich²

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

²Ejercicio Liberal, José P Varela, Lavalleja, Uruguay.

Introducción

El término "edema neuroaxial" fue introducido inicialmente para identificar un síndrome hereditario letal en terneros Polled Hereford y Hereford que muestran al nacer o a los pocos días de nacidos incapacidad para levantarse, hiperestesia, rigidez muscular, y espasmos de los músculos extensores.¹ La enfermedad se ha reportado en Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Nueva Zelanda y Canadá.^{1, 2, 3, 4} Investigaciones posteriores demostraron que el diagnóstico de edema neuroaxial comprende al menos dos enfermedades genéticas diferentes que pueden presentarse simultáneamente en el mismo rodeo.⁵ En la mioclonía congénita hereditaria no hay lesiones microscópicas significativas en el sistema nervioso central, los signos clínicos se expresan in útero o a los pocos minutos de nacer y los animales afectados generalmente muestran fracturas múltiples en la articulación coxofemoral.⁶ La enfermedad es debida a una mutación en el gen que codifica para la subunidad alfa-1 del receptor de la glicina, estricnina-sensitivo, GLRA1, con la pérdida de la acción inhibitoria de este neurotransmisor en la médula espinal.⁷ Por el contrario, en la enfermedad de la orina de jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease) los signos clínicos aparecen a las 24 - 48 horas de nacidos, son progresivos hasta el decúbito y la muerte a los 5-7 días, y en el sistema nervioso central se encuentra una severa vacuolización de la mielina, principalmente en el cerebelo, medula oblonga, y cerebro.^{2, 8} La enfermedad está causada por una deficiencia en la actividad de la enzima alfa cetoácido deshidrogenasa E1 (BCKDH) que bloquea el metabolismo de la valina, leucina e isoleucina y sus respectivos alfa-cetoácidos ramificados derivados, los que aumentan en sangre y tejidos causando las lesiones encontradas en el sistema nervioso central y el fuerte olor a azúcar quemada en la orina.^{5, 8, 9} Esta aminoacidopatía está bien descrita en niños y ocurre también en el Shorthorn y posiblemente en otras razas bovinas además del Polled Hereford.^{9, 10, 11} Estudios en toros Polled Hereford en Australia indican que heterocigotos para la mioclonía congénita y para la enfermedad de la orina de jarabe de arce persisten en bajos niveles en la población, con una frecuencia alélica de aproximadamente 0.016.⁵ El diagnóstico definitivo de ambas enfermedades realiza por PCR o, en el caso de la enfermedad de la orina de jarabe de arce, también por determinación de los niveles de alfa-cetoácidos ramificados en sangre y tejidos.^{5, 11, 12} En ausencia de pruebas diagnósticas genéticas o de alteraciones metabólicas sugestivas de una aminoacidopatía ambas enfermedades se engloban bajo el diagnóstico de edema neuroaxial hereditario.^{5, 8} En otras razas, lesiones de de-

generación esponjosa en el sistema nervioso central se han reportado en terneros de raza Sindhi¹³ y Negra Japonesa¹⁴ y en terneros Holando afectados con citrulinemia.¹⁵

Datos Epidemiológicos y Resultados

En el presente trabajo se reporta el primer diagnóstico de edema neuroaxial congénito en terneros de raza Polled Hereford en Uruguay.

La enfermedad se diagnosticó en octubre y noviembre de 2006 en un plantel Polled Hereford ubicado en la 10^a sección del departamento de Lavalleja. Se afectaron en total 5 terneros de 120 vacas y vaquillonas inseminadas en su mayoría con un toro de pedigrí adquirido el año anterior y luego repasadas con toros Polled Hereford. Los terneros eran normales al nacimiento pero dentro de los primeros 5 días de vida se los encontraba en decúbito lateral con rigidez y convulsiones intermitentes, estado en el que permanecía durante 2-3 días hasta la muerte. Casos esporádicos similares habían sido observados en el rodeo en los años anteriores. Un ternero vivo, hembra, Polled Hereford, de 5 días de edad se remitió al Laboratorio Regional de Treinta y Tres para el estudio anatomopatológico. El animal presentaba hiperestesia, temblores, nistagmo, trismo, y rigidez muscular generalizada con posición en caballete al alzarlo, similar al tétanos (Figura 1). A la necropsia se constató que el animal había caminado y tenía restos de leche en el abomaso, indicando un comportamiento normal inmediatamente luego de nacer. El animal estaba deshidratado con enoftalmia moderada y le faltaban totalmente las reservas grasas perirenales. Había un aumento moderado en la cantidad de líquido cefaloraquídeo. Al corte transversal del sistema nervioso central fijado en formol bufferado al 10% se observó leve a moderada dilatación de los ventrículos laterales, sin otra lesión macroscópica aparente (Figura 2). Muestras de diferentes regiones del encéfalo y la médula espinal se procesaron para histología por métodos de rutina, se incluyeron en parafina, y los cortes histológicos se colorearon con la técnica de hematoxilina eosina y de cresil violeta. A la histopatología se observó una severa vacuolización y esponjosis de la sustancia blanca (status esponjoso) en todas las regiones del sistema nervioso central, principalmente en el cerebro, mesencéfalo, y cerebelo (Figura 3), menos en los núcleos de la base y tálamo, y más leves en los tractos blancos de la medula espinal. Las lesiones afectaban en menor medida la sustancia gris, encontrándose vacuolas de diferente tamaño en el neuropilo de la corteza cerebral profunda, núcleos de la base, tálamo, hipocampo, núcleos grises del mesencéfalo y medula oblonga, y astas dorsales y ventrales de la medula espinal. Los hallazgos

clínicos e histopatológicos del sistema nervioso central de este animal están casi en total conformidad con la enfermedad de la orina de arce (Maple Syrup Urine Disease). Un segundo ternero muerto con signos clínicos similares al anterior aparentemente desde el nacimiento no presentaba lesiones en el sistema nervioso central ni en la articulación coxofemoral (Figura 4). El animal no había mamado y presentaba signos de inanición. No se detectó olor a azúcar quemada en la orina de este animal no habiéndose realizado la olfacción en el primer caso. Muestras de sangre de los toros y de todas las madres de los terneros afectados y de uno de los terneros necropsiados se enviaron a la Dra Lucy Kelly del Laboratorio de Genética de INIA Las Brujas para extracción de ADN y la realización de pruebas genéticas para la enfermedad de la orina de arce y la mioclonia congénita hereditaria.

Conclusión

En conclusión, el edema neuroaxial es una enfermedad hereditaria que está presente en el rodeo Polled Hereford de nuestro país. La enfermedad es probablemente la aminoacidopatía conocida como Maple Syrup Urine Disease o enfermedad de la orina de arce. Deben implementarse en el país métodos de diagnóstico genéticos existentes para diferenciar las distintas enfermedades abarcadas por el diagnóstico de edema neuroaxial e investigar 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.

Hereditary neuraxial edema, a syndrome with at least two different diseases, is recognized for the first time in Uruguay. The disease occurred in the calving season of 2006 in a herd of 120 pedigree cows and heifers of the Polled Hereford breed in Lavalleja, Uruguay. The bulls were purebred and pedigree Polled Hereford bulls. Five calves showed few hours or days after birth inability to raise, rigidity of limb musculature, and hyperesthesia with extensor spasm, which invariably evolved to death. Histologically, there was widespread spongy vacuolation in both white and gray matter in the brain of one calf, especially in the cerebrum, cerebellum and midbrain, analogous to maple syrup urine disease. No lesions were found in the central nervous system of a second calf, suggesting the presence of congenital myoclonus. Genetic tests are necessary to confirm the diagnosis of both diseases.

Referencias

1. Cordy DR, Richards WPC, Stormont C (1969). Hereditary neuraxial oedema in Hereford calves. *Pathol Vet* 6:487-501.
2. Baird JD, Wojcinski ZW, Wise AP, Godkin MA (1987). Maple syrup urine disease in five Hereford calves in Ontario, *Can Vet J* 28:505-511.
3. Davis GB, Thompson EJ, Kyle RJ. Letter (1975). Hereditary neuraxial oedema of calves. *N Z Vet J* 23:181.
4. Healy PJ, Harper PA, Dennis JA (1986). Diagnosis of neuraxial oedema in calves. *Aust Vet J* 63:95-96.
5. Healy PJ, Dennis JA, Windsor PA, Pierce KD, Schofield PA (2002). Genotyping cattle for inherited congenital myoclonus and maple syrup urine disease. *Aust Vet J* 80:695-697.
6. Gundlach AL (1990). Disorder of the inhibitory glycine receptor: inherited myoclonus in Poll Hereford calves. *FASEB J* 4:2761-2766.
7. Pierce KD, Handford, CA, Morris R, Vafa B, Dennis JA, Healy PJ, Schofield PR (2001). A nonsense mutation in the $\alpha 1$ subunit of the inhibitory glycine receptor associated with bovine myoclonus. *Molecular and Cellular Neuroscience* 17, 354-363.
8. Summers BA, Cummings JF, Lahunta A (1996). *Veterinary neuropathology*. Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri.
9. Dennis JA, Healy PJ (1999). Definition of the mutation responsible for maple syrup urine disease in Poll Shorthorns and genotyping Poll Shorthorns and Poll Herefords for maple syrup urine disease alleles. *Res Vet Sci* 67:1-6.
10. Volpe JJ. Metabolic encephalopathies. En: *Neurology of the Newborn*. Volpe JJ, editor. 4th edn.. Saunders, Philadelphia, 2001, pp. 547-571.
11. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA). Reprogen, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. MIA Number: 1202/000627 (maple syrup urine disease). World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/>
12. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA). Reprogen, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. MIA Number: 1290/000689 (congenital myoclonus). World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/>
13. Guedes KMR, Schild AL, Riet-Correa F, de Barros SS, Simões SVD (2006). Degeneração esponjosa no sistema nervoso central de bezerros da raça Sindhi. *Pesq Vet Bras* 26:157-160.
14. Kato K, Uchida K, Murakami T, Tateyama S (2005). A neurological disease with spongy degeneration in a newborn Japanese black calf., *J Vet Med Sci* 67:1067-1070.
15. Healy PJ, Harper PA, Dennis JA (1990). Bovine citrullinaemia: a clinical, pathological, and biochemical and genetic study. *Aust Vet J* 67:255-258.