

Desórdenes hereditarios en el bovino Arcangelo Gentile * y Stefania Testoni **

* *Departamento Clínico Veterinario, Universidad de Bolonia - Italia arcangelogentile@unibo.it*

** *Departamento de Ciencia Clínica Veterinaria, Universidad de Papua - Italia*

Resumen

En este trabajo los autores resumen las características de los desórdenes hereditarios más importantes sobre los que tuvieron la oportunidad de tener experiencia de primera mano.

Se ha definido de manera definitiva el origen genético para algunas de las enfermedades presentadas. Para otras existe una fuerte sospecha que todavía debe ser confirmada. Para todas ellas los autores resaltan la importancia de su identificación y reporte a los centros de diagnóstico. En este momento, en Italia, los autores están intentando desarrollar un programa para identificar portadores de caracteres patológicos indeseables e incrementar el conocimiento clínico y patológico.

Introducción

El importante grado de consanguinidad en la población bovina ha incrementado el riesgo de ocurrencia de enfermedades genéticas. De hecho, el amplio uso de unos pocos padres de élite ha elevado la probabilidad de unir dos genes recesivos mutados en el genotipo de un animal.

Uno de los problemas más importantes en el control de las enfermedades genéticas es que una vez que el desorden ha sido descubierto, la frecuencia alélica de los recesivos puede ya haber alcanzado valores altos en la población de la raza afectada. De hecho, se ha observado que una enfermedad genética se manifiesta por sí misma muchos años después de que ha ocurrido la mutación, correspondiéndose con el tiempo en que los descendientes machos y hembras del fundador del defecto son apareados. Mientras tanto, el alelo puede haberse distribuido ampliamente por toda la población bovina.

Por esta razón es muy importante que el fenotipo asociado con la anormalidad fisiológica, defecto bioquímico o deficiencia enzimática, pueda ser atribuido lo más pronto posible con un genotipo homocigoto mutado.

Este trabajo pasa revista a las características de los desórdenes hereditarios más importantes sobre los que hemos tenido la oportunidad de tener experiencia de primera mano. Las enfermedades presentadas se clasifican según el principal sistema afectado.

Enfermedades hereditarias del sistema nervioso central

Atrofia Muscular Espinal

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad progresiva letal reportada principalmente en retrocruzas entre el American Brown-Swiss y las razas lecheras europeas Brown, pero se ha descrito también en vacas Holstein-Friesian. Representan la preocupación más importante de las asociaciones de criadores de Brown.

Esta condición está caracterizada por una severa atrofia muscular, cuadriparesia progresiva y decúbito esternal. Los signos iniciales - debilidad simétrica de los miembros anteriores, dificultades en la locomoción y una leve disnea - aparecen a las 3-4 semanas de edad. El curso de la enfermedad es progresivo, y los terneros se vuelven progresivamente más débiles y progresan a una paraparesia y finalmente a una tetraparesia. Usualmente, los animales se ven alertas, y muestran un buen apetito y un reflejo de succión normal. Los síntomas son muy similares a los de la enfermedad del músculo blanco (distrofia muscular nutricional). La muerte ocurre luego de 2-4 semanas, generalmente como consecuencia de una falla respiratoria debida a la atrofia de los músculos respiratorios.

Histopatológicamente, esta condición se caracteriza principalmente por una atrofia de la fibra muscular, degenración axonal de la médula espinal, así como neuronofagia y degeneración y pérdida de motoneuronas en la materia gris de las asas ventrales. La degeneración neuronal parece originarse en procesos apoptóticos incontrolados iniciados durante el desarrollo fetal.

La AME bovina es heredada como un desorden autosómico recesivo, y sus genes han sido mapeados en la parte distal del cromosoma 24. La mayoría de los casos reportados pueden ser rastreados hacia atrás hasta un toro American Brown Swiss llamado "Meadow View Destiny"

Al presente se encuentran disponibles tests asistidos por marcadores para detectar a los portadores de esta naturaleza indeseable.

Desmielogénesis Espinal

La desmielogénesis espinal (DME) es otro desorden neurológico congénito y genético que afecta principalmente a las razas Brown o terneros de razas cruzas mejoradas con American Brown Swiss.

Los animales afectados presentan decúbito congénito (al contrario que en la AME) y la mayoría descansa en una posición lateral con opistótonos de leves a moderados. Los miembros anteriores se encuentran mantenidos en extensión y si se presiona la piel interdigital reaccionan extendiendo la patas o pateando. Los miembros posteriores se mantienen extendidos de una manera típica incluso si los terneros son capaces de mantener la posición esternal. A pesar de que los animales no intentan incorporarse, están atentos a lo que pasa a su alrededor. Los reflejos principales, el apetito, y la excreción de heces y



orina son normales. Usualmente, los terneros afectados mueren o son eutanasiados durante la primera semana de vida.

Histopatológicamente el desorden se caracteriza por desmielinización bilateral y simétrica en la materia blanca de la médula espinal.

De manera similar a la AME bovina, la DME es un defecto hereditario autosómico recesivo. Existe evidencia de que la DME puede ser rastreada hacia atrás hasta un toro American Brown Swiss llamado "White Cloud Jasons Elegant", nacido en 1966.

Mioencefalopatía Degenerativa Progresiva Bovina (Síndrome de "Zig-Zag")

La Mioencefalopatía Degenerativa Progresiva Bovina (MDPB) es un desorden hereditario de las vacas Brown puras caracterizado por una debilidad y ataxia bilateral de los miembros posteriores, dando a la marcha un aspecto de zig-zag.

Los hallazgos clínicos se vuelven aparentes alrededor de los 6-8 meses e incrementan lentamente su severidad hasta que los animales son incapaces de incorporarse. La paresia y la ataxia son debidas a déficits popioceptivos que involucran los cuatro miembros, a pesar de que los miembros posteriores generalmente aparentan estar en peor condición que los miembros anteriores. Si se los hace girar rápidamente o se los estimula a correr, los cuartos posteriores tienden a perder el balance y los animales caen lateralmente. Lo mismo sucede si se aplica una presión lateral en cualquier lugar por encima de la rodilla o al nivel de la cadera. Los animales afectados sufren un lento incremento en su déficit e invariablemente terminan en decúbito.

Las lesiones histopatológicas se caracterizan principalmente por degeneración axonal y vacuolación de la materia blanca de la médula espinal.

Los responsables de la difusión del MDPB fueron los padres estadounidenses "Nakota Destiny Dapper" y sus hijos "Target" y "Matthew". El defecto ha sido mapeado a través de análisis de enlace al cromosoma bovino 4.

En los portadores de la MDPB se ha demostrado una fuerte ventaja selectiva para la producción de leche. Esta fue la razón que causó el incremento en la frecuencia del gen defectuoso. Un test oficial de marcador de ADN permite controlar la frecuencia del gen de una manera suficientemente efectiva, sin tener que eliminar los portadores del MDPB del servicio.

Paresia Espástica

Con el término Paresia Espástica reconocemos una enfermedad neuromuscular del ganado, caracterizada clínicamente por una hiperextensión de los miembros anteriores ("garrón rígido") debida a una contracción de los músculos que forman el tendón de Aquiles. Los signos de la Paresia Espástica aparecen generalmente a la edad de 3 a 8 meses, aunque los signos también pueden observarse a edades tan tempranas como una pocas semanas de vida. Son más raros los casos de comienzo tardío, tanto

como a los 3 años.

En la etapa inicial el hallazgo más importante es la hiperextensión del tarso con un incremento del ángulo tibiotarsiano ("garrón rígido"). La condición tiene un curso progresivo pero no predecible por un período de unas pocas semanas o meses; la rigidez del miembro se vuelve más severa y el calcáneo tiende a unirse con la tibia. Sin embargo la rodilla puede ser flexionada fácilmente, pudiendo provocar de esta manera temblores musculares y una mayor extensión rígida del miembro. El animal afectado tiene una marcha rígida y se mueve sin una flexión normal del garrón.

Más adelante el miembro es mantenido de tal manera que la pata apenas toca el suelo o se mantiene completamente elevada del suelo y extendida hacia atrás. En estos casos el animal usa sólo tres patas para caminar; el miembro más severamente afectado es mantenido permanentemente en extensión y esta situación causa un típico movimiento de "péndulo", teniendo la mayor parte del movimiento en la articulación coxofemoral. Este signo es más evidente inmediatamente después de que el animal se incorpora, momento en el que también es posible observar un arqueamiento de la columna y una elevación del extremo de la cola.

En la mayoría de los casos solo se encuentra afectado un solo miembro: si se encuentran involucrados ambos miembros, el animal apoya el peso de manera alternada sobre cada pata.

Es importante considerar que el decúbito del animal es completamente normal. El tono de los músculos afectados también es normal, como se puede confirmar con estudios electromiográficos.

La Paresia Espástica está causada por una contracción espástica del grupo muscular antigravitacional extensor del pie, especialmente el gastrocnemio y el flexor digital superficial. También pueden verse involucrados otros músculos tales como bíceps femoral, semitendinoso, semimembranoso, cuádriceps femoral y aductor. La contracción del cuádriceps femoral caracteriza la recientemente descrita forma atípica de la Paresia Espástica del cuádriceps femoral, observada en primera instancia en los terneros Belgian Blue pero luego vista también por nosotros en animales Romagnola. En estos casos el miembro posterior afectado muestra un movimiento de balanceo en dirección anterior.

La espasticidad muscular debe ser atribuida a una hiperactividad del reflejo miotático ("reflejo de extensión"). La disfunción está localizada primariamente en la vía gamma, eso significa una acción anómala de las motoneuronas gamma. Sin embargo, basándose en esta hipótesis patogénica todavía no se sabe si la sobreestimulación de la vía gamma es debida a una hiperactividad intrínseca de la motoneurona gamma o a una falta de mecanismos inhibitorios; en este último caso puede jugar un papel muy importante un defecto de la vía descendente regulatoria que parte del núcleo rojo (vía rubroespinal) o de los núcleos vestibulares laterales (vía vestibuloespinal).



A pesar de que la contribución hereditaria parece incontestable no ha sido posible hasta ahora determinar definitivamente el modo de herencia (dominante o recesiva). Ni la entidad de penetración del o de los genes responsables. Muchos autores suponen que el modo de herencia puede ser recesiva, con una penetración baja o incompleta. Por lo tanto se debe asumir que existen factores ambientales (ζ plantas tóxicas?), nutricionales (ζ deficiencia de elementos traza = Mn, Ca, P, Zn, Co, I, Se?; deficiencia de vitaminas = vit. A?), metabólicos (ζ balance Cu/Zn?) o individuales que pueden jugar un rol importante en la aparición y expresión de la enfermedad.

Se han sugerido muchos tipos de terapia, incluyendo la tenotomía del tendón del gastrocnemio y la neurectomía de ramas del nervio tibial que inervan el músculo gastrocnemio. Nuestra experiencia está limitada a la neurectomía total del nervio tibial, que ha mostrado resultados interesantes pero no una recuperación completa.

Síndrome Espástico

El Síndrome Espástico ("crampiness", "Krämpfigkeit") es una condición crónica que se presenta en el ganado adulto. Es un problema particular de toros maduros mantenidos en centros de inseminación artificial, pero también puede afectar vacas en una forma progresiva o en una recurrente. Se pueden ver afectados animales de varias razas.

La enfermedad se caracteriza por un espasmo bilateral intermitente de los músculos esqueléticos de la faja pélvica, incluyendo los músculos de la grupa. Cada espasmo está acompañado de xifosis y temblores de los cuartos traseros. Durante el ataque uno de los miembros posteriores (generalmente es siempre el mismo) puede verse levantado lateralmente en una flexión parcial. La intensidad y duración del espasmo se incrementa progresivamente con el tiempo.

En cuanto a la etiología, existen evidencias que sugieren un modo de herencia recesiva pero con penetración incompleta.

No existe un tratamiento específico para esta condición; personalmente recomendamos el uso de drogas analgésicas.

Malformaciones esqueléticas congénitas hereditarias

Defectos craneofaciales

Alguna literatura incluye defectos de cierre de los labios (labio hendido) y/o del paladar (paladar hendido) como defectos poligénicos, pero se necesitan más datos para confirmar esta hipótesis. En cualquier caso debe mencionarse que estos defectos del rostro (especialmente el paladar hendido) constituyen anomalías congénitas relativamente frecuentes que en diferentes grados pueden formar parte de un complejo de malformaciones congénitas.

Otra anomalía congénita relativamente común más o menos pronunciada es el acortamiento del maxilar inferior

(braquignatia). Para este defecto también se sugiere un origen hereditario, especialmente para los Simmental, y más recientemente, raza Brown.

Condrodisplasia y "Síndrome del Ternero Panzón Congénito"

La condrodisplasia es un disturbio de la osificación endocondral que lleva a desórdenes del desarrollo óseo. A pesar de que se conocen muchos tipos de condrodisplasia, la forma más común en Italia es la llamada "Ternero Bulldog" de la raza Romagnola. Está caracterizada por una cabeza aplanada con nariz corta y frente inclinada y miembros cortos. Los terneros afectados severamente viven sólo algunos meses.

Tomando como base los disturbios del crecimiento óseo, existe un defecto del cartílago de crecimiento que dificulta el normal crecimiento de los huesos largos. Los condorcitos no sufren la diferenciación fisiológica, de manera que no pueden cumplir ni la osificación endocondral, ni la osteogénesis normal. En tiempos más recientes hemos informado otra forma de acondroplasia en terneros Romagnola, que llamamos "Síndrome del Ternero Panzón Congénito", ya que además de los defectos faciales otro rasgo clínico principal es la distensión abdominal, y esto es lo que le da el nombre que utilizan los productores para informarnos sobre los animales afectados.

Las deformidades faciales están caracterizadas por una cara acortada y aplanada, y en algunos casos por un agrandamiento de la cabeza. Al contrario de lo que se observa en otros defectos acondroplásicos, en este caso los miembros raramente muestran acortamientos desproporcionados. El paladar hendido es un hallazgo agregado frecuente.

Sin embargo, el signo más característico de estos terneros es el abdomen agrandado e hinchado, denotando una considerable efusión abdominal. Además, en la necropsia los animales generalmente muestran un marcado edema subcutáneo, especialmente en la región ventral de la pared abdominal. En la cavidad abdominal se encuentran presentes diferentes cantidades de líquido ascítico (en algunos casos hasta 10 litros). Los líquidos varían de amarillo a rojo, con diferentes grados de turbidez.

Otro aspecto característico es una fibrosis hepática difusa de moderada a severa, asociada con la presencia de quistes hepáticos, que contienen un líquido seroso rojizo. El examen microscópico del hígado revela una extensa distorsión de la arquitectura lobulillar mediante una fibrosis generalizada en las áreas periportales y alrededor de las venas centrolobulillares. En algunos lobulillos la fibrosis se encuentra extendida a los espacios perisinusoidales.

Se pueden observar malformaciones cardíacas, como defecto del septo atrial e interventricular, y conducto arterioso persistente.

Hasta este momento no hemos encontrado ninguna línea familiar que pueda ser considerada responsable de la herencia de este defecto; sin embargo se sospecha fuertemente de una causa genética.



Malformación Vertebral Compleja

La "Malformación Vertebral Compleja" (MVC) representa, al presente, el problema hereditario de mayor preocupación para los criadores de Holstein. El defecto se caracteriza clínicamente por una tríada de malformaciones: (a) tamaño corporal reducido; (b) artrogrifosis simétrica; (c) malformaciones en la columna vertebral cervical y/o torácica (especialmente cuello corto y escoliosis). Los animales homocigotos generalmente mueren durante la preñez, son prematuros o nacen muertos, o mueren poco después del nacimiento. Además de la tríada clínica mencionada arriba, los terneros vivos pueden estar alertas y mostrar reflejo de succión y apetito. Son incapaces de incorporarse, manteniéndose en decúbito esternal, con los miembros extendidos (decúbito similar al de una rana).

El diagnóstico clínico se confirma mediante un examen radiológico de la columna vertebral, que muestra múltiples anomalías vertebrales, incluyendo hemivértebras, vértebras y costillas fusionadas y deformes, y escoliosis que afecta principalmente las regiones cervical caudal y torácica.

La malformación compleja del corazón, caracterizada por defectos del septo atrial y/o interventricular, y conducto arterioso persistente, pueden acompañar las malformaciones esqueléticas.

La MVC proviene de un alelo recesivo autosómico simple, que puede ser detectado por un test de ADN-PCR.

Una evaluación retrospectiva de la ocurrencia familiar ha demostrado que el padre de élite Holstein estadounidense Carlin-M-Ivanhoe Bell debe ser considerado uno de los mayores difusores de la enfermedad.

Aracnomelia

La aracnomelia ("patas de araña") es una anomalía congénita del sistema esquelético, dando al animal una apariencia arácnida, y fue reportada en terneros Simmental y Brown.

Los hallazgos patológicos más importantes son: deformidades faciales (p. ej.: braquignatia inferior y curvatura cóncava de la cara dorsal del maxilar); dolicoostenomelia ósea; deformidades angulares de la parte distal de los miembros posteriores; atrofia muscular; malformaciones cardíacas. Los huesos de las patas parecen ser más frágiles que en un caso normal y una fractura espontánea durante el parto puede lesionar a la madre.

En lo que tiene que ver con la etiología, a pesar de que hasta ahora no ha sido posible encontrar genes candidatos, la condición es atribuida a una heredabilidad recesiva autosómica simple. El responsable de la difusión del defecto fue el padre estadounidense "Novic Lilasons Beautician". Hasta este momento no existen tests cromosomales o bioquímicos para detectar los portadores de este defecto.

Columna Corta Letal

La Columna Corta Letal es una rara malformación esquelética externa caracterizada por un acortamiento

marcado y desproporcionado de la columna vertebral con la cabeza y los miembros desarrollados normalmente. El acortamiento del cuello puede ser muy pronunciado, dando la impresión de que la cabeza se haya fijada al pecho. Se puede observar un mal alineamiento de los dientes y una hipoplasia mandibular, dando como resultado una protrusión de la lengua desde la cavidad oral. Los terneros pueden presentar una fuerte reducción del peso corporal.

La conformación externa es debida a varias malformaciones espinales, incluyendo la fusión y/o variaciones en el número de vértebras, tamaño y forma anormal de los cuerpos vertebrales, y mal alineamiento de los segmentos vertebrales involucrando principalmente a la porción cervical y tóraco-lumbar.

También se pueden encontrar malformaciones viscerales que involucren a los sistemas urogenital, gastrointestinal y cardiovascular.

En todos los casos publicados, la presencia de ancestros comunes ha sugerido una etiología genética. Desafortunadamente, debido al limitado número de casos, es difícil la evaluación del modo de herencia.

Perosomus acaudatus/elumbis

La agenesia parcial de la columna vertebral constituye una alteración relativamente común y puede estar limitada a la porción coccígea (*Perosomus acaudatus*, braquiuria) o involucrar también a la porción sacra y/o lumbar (*Perosomus elumbis*). A pesar de que en el pasado se ha informado sobre su heredabilidad, se necesita más información para confirmar la hipótesis genética.

La falta de las vértebras coccígeas (*Perosomus acaudatus*) es compatible con la vida y los animales pueden a su vez dar descendencia sin ningún problema. En fallas más extendidas del desarrollo vertebral (*Perosomus elumbis*) la zona de la región lumbosacra sufre la falta de un soporte esquelético rígido, y los miembros posteriores, fuertemente no desarrollados y posiblemente paralizados, están unidos al resto del cuerpo sólo por tejido blando. En estos casos los terneros son más cortos que lo normal y no pueden mantener una estación cuadrúpeda o utilizar totalmente los miembros posteriores.

Habitualmente, la anomalía esquelética se ve acompañada por otras malformaciones endocavitarias que convierten a la situación en no compatible con la vida. La médula espinal termina en un canal vertebral ciego.

La malformación o migración impropia del tubo neural, acompañada de una agenesia parcial de la médula espinal, parece ser la causa de esta anomalía.

Sindactilia (Pie de Mula)

La fusión o la no división de los dedos constituye un defecto hereditario bien conocido en el ganado Holstein, pero ha sido descrito en varias razas bovinas. La lesión primaria es osteológica en naturaleza, y está constituida principalmente por falanges sinostóticas; de igual manera, se pueden ver afectadas estructuras más proximales del miembro, como los huesos metacarpianos y metatarsianos III y IV. La pata con sindactilia tiene el aspecto de un cono



truncado con la base en el rodete coronario. En el ganado Holstein el Pie de Mula ha sido confirmado como un defecto hereditario recesivo autosómico; el gen responsable se encuentra localizado en la terminación telomérica del cromosoma 15. Se puede demostrar una penetración incompleta mediante la expresividad variable de la enfermedad, debida principalmente a un gradiente derecha-izquierda y anterior-posterior, lo que significa que el miembro anterior derecho se ve afectado más comunmente, seguido por los miembros anterior izquierdo, posterior derecho y posterior izquierdo.

Defectos hereditarios de piel

Ictiosis

La ictiosis es una rara enfermedad de la piel reportada en diferentes razas y caracterizada por hiperqueratosis cutánea difusa, dando a la piel una apariencia similar a la de un pez. Generalmente, se describen dos formas congénitas de ictiosis: la ictiosis fetal, y la ictiosis congénita

La Ictiosis fetal (feto bovino arlequín) es la forma mas severa de Ictiosis bovina y no es compatible con la vida; los terneros afectados nacen muertos o mueren dentro de los 10 días del nacimiento, Toda la piel se cubre de grandes escamas separadas por profundas fisuras y recordando una "coraza de cuero"; usualmente el pelo está completamente ausente. La piel, gruesa e inelástica, causa eversión de las uniones mucocutáneas, eclabios y ectropión. Esta forma parece ser similar a la ictiosis

arlequina humana (HI), en la cual existen severas formaciones cutáneas escamosas difundidas por sobre el cuerpo, lo cual es incompatible con la vida.

La Ictiosis congénita es la forma leve de la enfermedad; los terneros afectados tienden a vivir más. La salud física general es buena. Las lesiones se caracterizan por hiperqueratosis, presente al nacimiento o desarrollada a lo largo de varias semanas; la falta de pelo no es una alteración inicial, pero se puede desarrollar alopecia. Típicamente se presenta espesamiento cutáneo y escamas, sobre todo en miembros abdomen y morro. En terneros afectados por este desorden se han reportado cataratas, microtia y anomalías tiroideas. La ictiosis bovina congénita recuerda a la ictiosis laminar humana (LI).

A pesar de la variabilidad de sitios anatómicos y severidad, en ambas formas de ictiosis la característica histológica constante es la hiperqueratosis laminar ortokeratótica de la epidermis y epidermis folicular.

Presumiblemente, al igual que en las formas humanas de ictiosis, las escamas son el producto de una descamación defectuosa asociada con una cohesión incrementada de los keratinocitos, y por lo tanto, representa un gran número de corneocitos retenidos y desprendidos simultáneamente.

Se piensa que ambas formas de ictiosis en el bovino se heredan a través de un gen recesivo autosómico simple. Ya que todavía no se encuentran disponibles tests cromosomales o bioquímicos para detectar portadores de este defecto, la única oportunidad para detectar portadores en retrospectiva es el reporte de los animales afectados y su identificación precisa.