

## **Artrogriposis multiplex hereditaria en Aberdeen Angus en Uruguay.**

**Agustín Romero<sup>1\*</sup>, Carolina Briano<sup>1</sup>, Marcelo Pereira<sup>1</sup>, Diego Pioli<sup>2</sup>, Fernando Dutra<sup>1</sup>.**

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

\*Autor de correspondencia: aromero@mgap.gub.uy

<sup>2</sup>Profesión liberal, Rocha, Uruguay.

### **Resumen**

Se reporta por primera vez la *Artrogriposis multiplex* hereditaria en la raza Aberdeen Angus en Uruguay. En un rodeo comercial, nacieron y murieron al parto 2 fetos con severas malformaciones musculoesqueléticas. Uno de los fetos mostraba severa atrofia muscular y artrogriposis en los 4 miembros y columna vertebral. A la histopatología, la médula espinal era normal pero el músculo esquelético presentaba atrofia de posible origen en la placa neuromuscular. El análisis de ADN confirmó la enfermedad hereditaria *Artrogriposis multiplex*. Se deberían realizar estudios poblacionales para determinar la prevalencia génica de la enfermedad en la población Angus del Uruguay.

### **Summary**

Hereditary multiplex arthrogryposis is reported for the first time in Aberdeen Angus calves in Uruguay. In a commercial farm, 2 full-term fetuses with severe musculoskeletal malformations died at birth due to dystocia. At necropsy, calves showed severe muscular atrophy and arthrogryposis affecting the 4 limbs. Histopathologically, the spinal cord was normal but the skeletal muscle showed severe neurogenic atrophy likely due to neuromuscular plate origin. DNA analysis confirmed hereditary *Arthrogryposis multiplex*. Population studies should be conducted to determine the

genetic prevalence of the disease in the Angus population of Uruguay.

### **Introducción**

La utilización en forma masiva de las tecnológicas de reproducción (IATF, MOET, etc.) ha provocado la aparición simultánea de distintas enfermedades hereditarias en todo el mundo (Windsor y col. 2011), incluyendo Uruguay (Dutra, 2016). La *Artrogriposis multiplex* (AM) (OMIA 002135-9913) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, de la raza Aberdeen Angus (AA), que resulta en el nacimiento de terneros con severa contracción de las articulaciones de los miembros y xifoescoliosis. Los animales nacen muertos o mueren poco después del nacimiento, no obstante también pueden existir pérdidas embrionarias y/o fetales (Windsor y col. 2011). La enfermedad también se conoce con el nombre de "curly calf syndrome". El peso al nacer de los animales afectados es notablemente inferior (15-25 kg), sin embargo los partos distócicos son frecuentes por la deformación esquelética de los animales (Windsor y col. 2011). La AM en AA se describió por primera vez en el año 2002 en Estados Unidos y posteriormente en diferentes países (Whitlock, 2010; Windsor y col. 2011). El defecto se originó aparentemente en el toro 9J9, pero fue un nieto de este, GAR Precision 1680 (toro destacado por transmitir a sus crías bajo peso al nacer y alto peso al destete), el cual diseminó la enfermedad a través de sus más de 10000 hijos según la American Angus Association. La enfermedad se debe a una delección que

abarca 3 genes (ISG15, HES4 y AGRN), siendo este último que codifica para la proteína agrina, con papel esencial en el desarrollo de la unión neuromuscular durante la embriogénesis (Agerholm, 2016).

En el presente trabajo se describe el primer diagnóstico clínico y patológico de la AM en AA en Uruguay, confirmado mediante técnicas moleculares para la delección responsable de dicha enfermedad.

## Materiales y Métodos

El diagnóstico patológico se efectuó en el Laboratorio DILAVE Miguel C. Rubino Regional Este. Se realizó un examen post-mortem completo de un feto con malformaciones y para la histopatología muestras de los distintos órganos se fijaron en formol al 10% bufferado, se deshidrataron en alcohol, se incluyeron en parafina, se cortaron a 5-7 m de espesor, se colorearon con Hematoxilina y Eosina, Tricrómico de Masson y PTAH, y se examinaron bajo el microscopio óptico. Para confirmar el origen genético de la enfermedad se tomaron muestras de sangre en tubos con EDTA, se realizó extracción de ADN usando kits de extracción comercial (MagMAX™ -96DNA Multi-Sample Kit) y se colocó en placas para su posterior envío a un laboratorio comercial (Neogen GeneSeek, Lincoln, NE).

## Resultados y Discusión

El caso ocurrió en la 12ª seccional policial de Rocha, paraje Don Carlos, en el año 2017. En un rodeo comercial de 30 vacas AA, nacieron y murieron al parto 2 fetos con severas malformaciones que requirieron de cesárea. El rodeo había utilizado semen AA importado de Argentina. El feto remitido al laboratorio estaba bien desarrollado y a término, pero era de bajo peso corporal por la severa atrofia muscular. Tenía artrogriposis generalizada que afectaba los 4 miembros, la columna vertebral y el cuello. La cabeza estaba flexionada y los miembros rígidos, con los anteriores flexionados y los posteriores extendidos. No había anquilosis por lo que las articulaciones se liberaban al cortar los ligamentos. La columna vertebral presentaba severa escoliosis

y xifosis toracolumbar y los huesos faciales presentaban desviación lateral. Todos los músculos de la carcasa estaban atrofícos, pálidos y de textura pegajosa. A la histopatología, el músculo esquelético presentaba atrofia neurogénica severa, con marcada variación en el diámetro de las fibras musculares, y sustitución casi completa por un tejido fibroadiposo laxo, muy vascularizado. En el SNC se observó congestión marcada de la corteza gris y sustancia blanca subcortical por la asfixia al parto, y el número de neuronas motoras ventrales espinales apareció dentro del rango normal, indicando que la AM se origina en la placa neuromuscular. El análisis de ADN confirmó que el ternero era homocigoto recesivo para la enfermedad hereditaria AM (Gene-Seek, EE.UU).

## Conclusiones

El presente trabajo demuestra por primera vez en Uruguay la existencia de la AM hereditaria en la raza Aberdeen Angus. El diagnóstico se realizó por el cuadro clínico y patológico, y se confirmó por biología molecular. El caso apareció en forma de brote en un predio comercial, sin antecedentes similares en años anteriores, por lo se puede establecer que las vacas del establecimiento y el semen importado utilizado también son portadores del gen recesivo. Esto último pone en evidencia la circulación del gen recesivo en Argentina y Uruguay. Reportar y remitir todo tipo de anomalías congénitas a los laboratorios de diagnóstico y desarrollar líneas de investigación permitiría evitar la difusión de los numerosos genes defectuosos diagnosticados en los rodeos de nuestro país (Dutra, 2016).

Las sociedades de criadores de Uruguay -al igual que como lo vienen realizando en otros países-, previo a la utilización de un toro y/o semen nacional y/o importado deberían conocer cuál es el status sanitario del mismo con respecto a las diferentes enfermedades hereditarias, como forma de mitigar los efectos indeseables de las mismas.

• Agerholm JS, et al. CHRN1 frameshift mutation is associated with familial arthrogriposis multiplex congenita in Red dairy cattle. BMC Genomics 2016; 17:479-488.

## Bibliografía

- American Angus Association 13/03/2019. World Wide Web URL: <http://www.angus.org/>
- Dutra F. (2016). Monstruosidades y enfermedades genéticas de los bovinos en Uruguay. Su importancia y significado. XLIV Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú. Uruguay 41-50. OMIA 002135-9913
- Whitlock BK. (2010). Heritable Birth Defects in Cattle. Applied Reproductive Strategies Conference Proceedings. Nashville, TN 146-151.
- Windsor P, Kessell A, Finnie J. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia.V: congenital neurogenetic disorders of cattle. Aust Vet J 89:394-401.
- Online Mendelian Inheritance in animals, OMIA Faculty of Veterinary Science, University of Sidney, 13/03/2019. World Wide Web URL: <https://omia.org/OMIA002135/9913/>

## Mutaciones letales y semiletales en terneros Holando de Uruguay.

**Carolina Briano<sup>1\*</sup>, Agustín Romero<sup>1</sup>, Andrea Branda Sica<sup>2</sup>, María Teresa Federici<sup>2</sup>, Marco Dalla Rizza<sup>2</sup>, Silvia Llambí<sup>4</sup>, Federico Giannitti<sup>3</sup>, Rubén Darío Caffarena<sup>3</sup>, Carlos Omar Schild<sup>3</sup>, María Laura Casaux<sup>3</sup> y Fernando Dutra Quintela<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> DILAVE – Regional Este. \*Autor de correspondencia: [cbriano@mgap.gub.uy](mailto:cbriano@mgap.gub.uy) - <sup>2</sup> INIA “Las Brujas”;

<sup>3</sup> INIA “Las Estanzuela” - <sup>4</sup> Facultad de Veterinaria-Área Genética, Universidad de la República.

## Resumen

El objetivo de este trabajo fue investigar la presencia y difusión de mutaciones letales/semi-letales causantes de mortalidad embrionaria, abortos y mortalidad perinatal en terneros de la cuenca lechera suroeste de Uruguay. Muestras de sangre de 383 terneros neonatos de 27 tambos de la cuenca lechera suroeste, obtenidas en 2016, se sometieron a extracción de ADN y genotipado. Los resultados mostraron una prevalencia alta de tambos afectados (85%), una variedad de mutaciones presentes en la población muestreada (9), algunas de las cuales no se habían reportado previamente

en Uruguay (CDH y HH5), y una alta frecuencia de animales heterocigotos para una o más mutaciones letales o semiletales (1 de cada 5 terneros, 20%). Los resultados sugieren que las enfermedades genéticas son una causa importante de pérdidas reproductivas en el ganado lechero de Uruguay.

## Summary

The aim of this work was to investigate the presence and diffusion of mutations causing embryonic mortality, abortions and perinatal mortality in calves from the southwest dairy area in Uruguay. Blood samples were analyzed from 383 neonatal calves from 27 dairy