

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**HIPOTRICOSIS CONGÉNITA VIABLE (MUTACIÓN KRT71) DEL GANADO
HEREFORD. DESCRIPCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE UN CASO**

“por”

Manuela COMESAÑA CROSTA

María Pía FERRARI ZULUAGA

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

MODALIDAD: Estudio de Caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2019**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Dr. Jorge Moraes

Segundo miembro (Tutor):

Dr. Fernando Dutra

Tercer miembro:

Dra. Silvia Llambí

Cuarto miembro:

Dra. Lourdes Adrien

Fecha:

07/08/19

Autores:

Manuela Comesaña Crosta

María Pía Ferrari Zuluaga

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestras familias por el apoyo incondicional a lo largo de la carrera. A nuestros amigos y a la generación 2016 de producción animal. En la parte académica, agradecer a los profesores y profesionales que fueron parte de este proceso de aprendizaje, a la Facultad de Veterinaria que nos dio la oportunidad de formarnos como profesionales.

A la Dra. Carla Faliveni que hizo posible la realización de este proyecto.

A los Dres. Agustín Romero y Carolina Brian por su gran ayuda. Y a nuestros tutores Fernando Dutra y Lourdes Adrien por la dedicación y colaboración permanente.

TABLA DE CONTENIDO

Página

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	5
RESUMEN.....	7
SUMMARY	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1 CARACTERIZACIÓN DE LA PRODUCCIÓN BOVINA EN URUGUAY	10
2.2 ESTRUCTURA DE LA PIEL	10
2.3 INERVACIÓN Y VASCULARIZACIÓN DE LA PIEL.....	12
2.4 ANEXOS EPIDÉRMICOS	12
2.5 FUNCIONES DE LA PIEL	17
2.6 CICLO DEL PELO	17
2.7 ENFERMEDADES HEREDITARIAS QUE AFECTAN EL MANTO PILOSO DE LOS BOVINOS	19
2.7.1 <i>Tipos de Hipotricosis:</i>	19
2.8 HIPOTRICOSIS CONGÉNITA VIABLE	24
2.8.1 <i>Generalidades</i>	24
2.8.2 <i>Signos clínicos</i>	25
2.8.3 <i>Histología</i>	26
2.8.4 <i>Diagnóstico</i>	27
2.8.5 <i>Diagnóstico diferencial</i>	29
2.8.6 <i>Tratamiento</i>	30
2.8.7 <i>Prevención</i>	30
2.8.8 <i>Pronóstico</i>	30
3. HIPÓTESIS	31
4. OBJETIVO GENERAL	31
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
5.1 DESCRIPCIÓN DEL CASO	32
5.2 ANAMNESIS	32
5.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	33
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
7. RESULTADOS	37
6.1 HALLAZGOS CLÍNICOS.....	37
6.2 GANANCIA DE PESO	38
6.3 TRICOGRAMA.....	40
6.4 HISTOPATOLOGÍA	40
6.5 ESTUDIO GENÉTICO	42
8. DISCUSIÓN	43
9. CONCLUSIONES	45
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
11. ANEXOS	50

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1.- Estructura de las capas y células de la epidermis	11
Figura 2.- Estructura de la piel y anatomía del folículo piloso.....	13
Figura 3.- Histología del folículo piloso en sus diferentes fases.....	15
Figura 4.- Estructura del folículo piloso terminal anágeno.....	16
Figura 5.- Ciclo de crecimiento del pelo con sus fases anágena, catágena y telógena.....	18
Figura 6.- Hipotricosis y anodoncia incisiva. Hipotricosis de cara y orejas.....	20
Figura 7.- Displasia epidérmica hereditaria. Hipotricosis de cabeza y cuello.....	21
Figura 8.- Hipotricosis dominante. Alopecia de cabeza, orejas y cuello.....	23
Figura 9.- Ternero Hereford con pelaje escaso, fino y rizado en la zona de la entrada del pecho, en grupa y pierna.....	24
Figura 10.- Ternero Hereford con Hipotricosis en la zona de la paleta y grupa.....	25
Figura 11.- Histología de la Hipotricosis Congénita Viable.....	26
Figura 12.- Técnica de diagnóstico. Tricograma.....	27
Figura 13.- Tricograma de pelo con presencia de macromelanosomas.....	28
Figura 14.- Mapa de localización del predio.....	31
Figura 15.- Evolución del ternero macho raza Polled Hereford con afecciones clínicas en la piel.....	32
Figura 16.- Extracción de pelos para realizar Tricograma	33
Figura 17.- Realización de biopsias de piel y envío de muestras	33
Figura 18.- Extracción de sangre de la vena coccígea para ADN.....	34
Figura 19.- Alopecia en zona de escápula izquierda y en la babilla izquierda donde fueron realizaron las biopsias	35
Figura 20.- Ternero con alopecia y pelos rizados en la región ventral del cuello.....	36
Figura 21.- Ternero con alopecia en abdomen, axilas y mandíbula.....	37
Figura 22.- Extremo de la cola del ternero con pelos escasos y rizados.....	37

Figura 23.- Gráfica de la ganancia del peso de los animales.....	38
Figura 24.- Tricograma de pelos de zonas afectadas del ternero problema.....	39
Figura 25.- Folículos pilosos en fase catágena y telógena con apócrinas prominentes.....	40
Figura 26.- Folículo piloso displásico con gránulos trichialinos gigantes en la capa de Huxley.....	40
Tabla 1.- Resultado del análisis genético de los 7 animales.....	41

RESUMEN

La presente tesis se realizó con la finalidad de contribuir a la investigación y generar mayor conocimiento de la Hipotricosis Congénita viable (Semialopecia) del ganado Hereford, la cual se diagnosticó por primera vez en Uruguay, por medio de la histopatología, el tricograma a la vez que se confirmó por pruebas de ADN, un seguimiento clínico y de la evolución del peso del animal afectado. El presente estudio se realizó en un ternero macho Polled Hereford de 6 meses de edad, con un peso vivo de 72 kg, el cual presentaba pelaje fino y rizado y con áreas alopécicas. Se tomaron diversas muestras en el mes de abril del año 2018 del animal, que se encontraba en un predio ubicado en la ruta 8 km 305, en el departamento de Treinta y Tres, Uruguay, donde todos años ocurren casos similares. Estas muestras incluyeron, sangre para la extracción del ADN mediante PCR de 7 animales incluyendo al ternero problema, biopsia de piel para histopatología y pelos para tricograma. Además, de estas muestras, se tomaron los pesos del lote de animales donde se encontraba el ternero. Se observaron lesiones macroscópicas, con alopecia presentando un pelaje fino y rizado sobre todo en mandíbula, pecho, vientre, axilas y en los pelos del extremo de la cola. En la histopatología, las lesiones principales que se encontraron fueron folículos pilosos displásicos en fase catágena y telógena, con gránulos gigantes de trichialina en la capa de Huxley y glándulas sudoríparas apocrinas dilatadas. En el tricograma se visualizaron numerosos grumos irregulares de melanina que distorsionan y fragmentan el tallo del pelo. El ternero afectado mostró una ganancia de peso similar a la de los compañeros controles (72 vs. 123 kg) y los resultados obtenidos por la prueba de ADN confirmaron que era homocigoto para la mutación KRT71 indicando esto que el animal presentaba Hipotricosis congénita viable, mientras que 1 de los otros 6 animales compañeros del mismo predio de origen era portador heterocigoto.

SUMMARY

This thesis was carried out in order to contribute to the research and generate greater knowledge about the Congenital viable hypotrichosis (Semihairlessness) of Hereford cattle, which was diagnosed for the first time in Uruguay through histopathology and trichogram and confirmed by DNA tests. A clinical follow up and the weight-gain evolution of affected and control animals were also analysed. The present study was conducted on a 6-month-old male Polled Hereford calf, with a live weight of 72 kg, which presented widespread fine and curly hair with multifocal alopecic areas. Farm was located on route 8 km 305, Department of Treinta y Tres, Uruguay, where similar cases occur all years. Several skin biopsies for histopathology were taken from the affected animal in April of 2018. Blood samples for DNA extraction and PCR and hairs for trichogram analysis were taken from 7 control animals and the affected calf. Animals were weighted in April and October 2018. Macroscopic lesions were characterized by irregular alopecia, with a fine and curly coat especially on the jaw, chest, belly, legs and on the hairs at the end of the tail. At histopathology, the main lesions were characterized by dysplastic hair follicles, mostly in catagen and telogen phases, with giant granules of trichohalin in the Huxley layer and dilated apocrine sweat glands. In the trichogram, numerous irregular melanin clumps were visualized that distorted and fragmented the hair shaft. The affected calf was significantly lower in weight than controls (72 vs. 123 kg) but showed a similar weight gain. The results obtained by the DNA test confirmed that it was homozygous for the KRT71 mutation, indicating that the animal presented viable congenital hypotrichosis, while 1 of the other 6 control animals from the same farm was a heterozygous carrier, indicating that the disease is widespread in the herd.

1. INTRODUCCIÓN

La región Este del Uruguay es esencialmente criadora y en donde se encuentran los mayores rodeos Polled Hereford y Aberdeen Angus del país (Romero, 2017). En el último tiempo varias enfermedades congénitas y/o hereditarias han sido confirmadas por diagnóstico patológico y/o molecular, tanto en cabañas como en rodeos comerciales que utilizan razas puras y que compran toros en cabañas nacionales (Dutra y col., 2012b; Kelly y col, 2012; Dutra y col, 2015). Si bien los datos se basan en pocos brotes, la alta incidencia de las mismas en algunos predios comerciales, demuestra que la proporción de vacas portadoras es alta y que las mutaciones están difundidas (Kelly y col, 2012; Dutra, 2016).

Las anomalías congénitas y/o hereditarias están distribuidas mundialmente, y su prevalencia en bovinos está estimada entre 0,2% y 3% (Leipold y Dennis, 1986; Jolly, 2002). En Uruguay, según datos del Laboratorio Regional Este de la Dirección de Laboratorios Veterinarios (DI.LA.VE) "Miguel C. Rubino", la prevalencia relativa cruda o global (focos/total de focos) para este tipo de anomalías es de 2,2%. Dentro de estas malformaciones congénitas y/o hereditarias la mayoría afecta al SNC (56%) seguidas por las musculo-esqueléticas (25%), las cardiovasculares (13%) y por último la piel (6%) (Romero, 2017). Se cree importante este 6% ya que muchas veces se subestima la importancia y la información que otorga la piel sobre el estado de salud, el cuidado y la nutrición de los bovinos (Dirksen y col, 2005). Las afecciones en la piel generan muchas pérdidas económicas ya que el bovino queda predispuesto a sufrir el frío en los inviernos, estrés por calor, quemaduras solares, parasitosis e infecciones (Dutra, 2016).

Este trabajo se basa en las enfermedades congénitas de la piel, ya que, las enfermedades adquiridas son las más estudiadas y, por ende, las más conocidas por los productores. Se centrará en la Hipotricosis Congénita viable del ganado Hereford, la cual se diagnosticó por primera vez en Uruguay por medio de la histopatología, el tricograma a la vez que se confirmó por pruebas de ADN, un seguimiento clínico y de la evolución del peso del animal afectado. Se busca brindar mayor información clínica para poder diagnosticarla tempranamente, ya que la falta del diagnóstico es la principal causa de difusión de estas patologías, por lo que resulta importante reportar todo tipo de malformación congénita (Dutra, 2016). Asimismo, el reconocimiento temprano de las enfermedades hereditarias permite la aplicación de medidas de manejo adecuadas, como minimizar el impacto negativo sobre la salud y la producción animal, y reducir los costos para controlarla (Jolly y Windsor, 2010).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Caracterización de la producción bovina en Uruguay

Dentro del sector agropecuario, la carne es una de las principales actividades económicas del país, con más de 650 millones de dólares de exportaciones en el año 2018 (INAC, 2019), lo que nos indica que Uruguay tiene una fuerte orientación al mercado externo, ocupando el 7º lugar en la exportación mundial (Fratti, 2016). Además de esto, el Uruguay tiene un gran consumo interno de carne, registrándose en el 2017 un consumo de 59,2 kg/habitante/año (INAC, 2017). Todo esto indica cuán importante es el rodeo de cría, que es donde se inicia el largo proceso de la producción bovina.

En el país hay aproximadamente 11.7 millones de vacunos, siendo la raza Hereford una de las razas predominantes en Uruguay para la producción de carne (MGAP, 2018).

2.2 Estructura de la piel

La piel es la cubierta más externa y el mayor órgano del organismo, y es la barrera fisiológica y anatómica entre el animal y su entorno (Radostits y col., 2002).

Diferentes factores como la especie, raza, estado fisiológico, nutrición, edad, etc., determinan en gran parte el aspecto, color, elasticidad, grosor, pH, textura y otras características del tegumento (Trigo Tavera, 2006).

En el caso del bovino, el grosor varía entre las diferentes partes del cuerpo, siendo más fina en el abdomen ventral, más gruesa en el tronco dorsal y disminuye hacia las extremidades. Otra característica que varía es la elasticidad, siendo relativamente inelástica en el parte distal de las extremidades y más elástica en el tronco (Radostits y col., 2002).

El pH de la piel de bovino tiende a ser ácido, con un valor de 4, variando según el ambiente, y la zona del cuerpo del animal (Scott y Miller, 2011).

Según Trigo Tavera (2006) la piel consta de dos capas: la epidermis, que es la capa externa y la dermis o capa interna. Luego se encuentra la hipodermis que es el tejido subcutáneo, formada principalmente por tejido adiposo y se localiza por debajo de la capa interna de la piel.

Epidermis

El epitelio estratificado de la epidermis tiene cinco estratos, que de afuera hacia adentro son: a) el estrato córneo, barrera impermeable, la cual contiene células que no poseen núcleo ni órganos citoplasmáticos, sino fibras de queratina que se descaman constantemente hacia el ambiente, siendo el último paso de la queratinización normal; b) el estrato lúcido, capa compacta formada por queratinocitos que mueren y se aplanan; c) el estrato granuloso, que está formado por pocas capas de células con gránulos citoplasmáticos que contienen queratohialina y que participan en la

queratinización, un proceso que dura 21 días; d) el estrato espinoso, que contiene células epiteliales interconectadas por puentes de unión denominados desmosomas; la función de estas células es producir la queratohialina, así como también este estrato tiene células de Langerhans intercaladas que ejercen una función inmunológica asociadas con la presentación de antígenos, y por último e) el estrato basal, formado principalmente por queratinocitos que son los únicos con gran capacidad proliferativa y son el origen de todas las células epiteliales de la epidermis, desde la capa basal hasta las que mueren en el estrato córneo. Otros tres tipos celulares que están en menor proporción son: los melanocitos, productores de melanina, la cual proporciona pigmentación a la piel y al pelo, protege de la luz ultravioleta y depura los radicales libres; también se encuentran en la vaina externa de la raíz y en la matriz de los folículos pilosos; las células de Merkel, que actúan como receptores del tacto; y por último las células de Langerhans (Nesbitt y Ackerman, 2001; Radostits y col, 2002; Trigo y Tavera, 2006; Ackerman, 2008). En la Figura 1 se presenta un esquema de las distintas capas de la epidermis

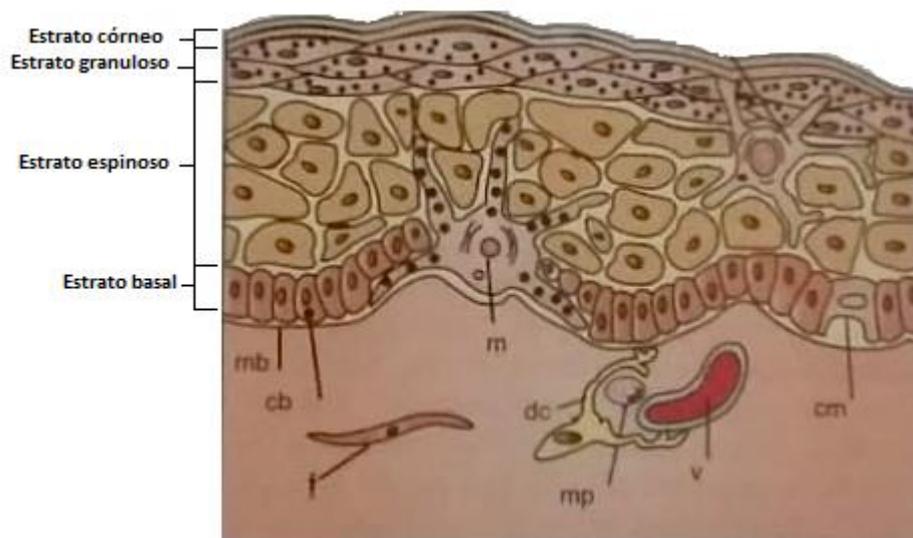


Figura 1. Estructura de las capas y células de la epidermis. Fuente: Adaptado de Zachary y McGavin, 2013.

Dermis

La dermis, está formada por sustancia fundamental y células. La sustancia fundamental tiene como función reservar y regular la distribución de agua y sales y actuar como barrera contra la penetración de las bacterias. Está compuesta por ácido hialurónico, dermatan sulfato, Coindroitin 6 sulfato, Condroitin 4 sulfato, Versican, Sindecán y Mucina (Trigo y Tavera, 2006; Ackerman, 2008).

Las células que componen a la dermis son: fibroblastos, que forman las fibras de colágeno y la sustancia intersticial, dendrocitos dérmicos perivasculares que presentan los antígenos, melanocitos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, e histiocitos, todos en escasa cantidad (Trigo y Tavera, 2006; Ackerman, 2008).

Se distinguen dos capas morfológicas: la dermis superficial o papilar, compuesta por

tejido conectivo laxo formando papilas dérmicas que se intercalan con el tejido epidérmico, y la dermis profunda o reticular constituida por tejido conectivo denso e irregular. En ambas capas se encuentran escasos linfocitos, numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, terminaciones nerviosas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas (Trigo y Tavera, 2006; Ackerman, 2008).

Hipodermis

Esta capa cumple con diversas funciones como ser, el almacenamiento de grasa, la regulación de la temperatura y el soporte de la dermis y epidermis (Trigo Tavera, 2006).

2.3 Inervación y vascularización de la piel

La inervación es simpática, inervando a los vasos sanguíneos, músculo piloerector y glándulas sudoríparas. Además, posee inervación sensitiva en la epidermis, folículos pilosos y en los organelos especializados, como Merckel-Ranvier y Meissner, Pac-cini, Ruffini y Krause, que son los responsables de conducir los estímulos para el tacto, presión, calor y temperatura respectivamente (Trigo Tavera, 2006).

La vascularización es aportada por la dermis, debido a que la epidermis no tiene irrigación propia. La proporcionan dos tipos de arterias, las cutáneas que nutren la piel y las mixtas. Estas, juntas, forman los tres plexos: superficial, medio y profundo. El plexo superficial está situado debajo de las papilas y envía capilares a la unión dermoepidérmica; el medio, se encuentra a nivel de las glándulas sebáceas; y el profundo en la unión hipodérmica. Los linfáticos se encuentran presentes en la dermis superficial y en los anexos (Trigo Tavera, 2006).

2.4 Anexos epidérmicos

Dentro de los anexos epidérmicos, se encuentran las glándulas (sebáceas, sudoríparas, perianales, entre otras), el pelo y las uñas.

- Glándulas

Las glándulas sebáceas están formadas por ácidos, en la mayoría de los casos asociados a los folículos pilosos, formando el canal pilosebáceo revestido por epitelio escamoso estratificado, por el cual drena su secreción hacia el infundíbulo del pelo. Son alveolares simples, de producción holocrina, donde todo el contenido de la glándula se convierte en secreción. A esta secreción se le denomina sebo, es untuosa y está compuesta por ácidos grasos esterificados, colesterol y ésteres de colesterol. Sus funciones son darle hidratación y flexibilidad al estrato córneo y al pelo, evitar la pérdida excesiva de agua a través de la piel, proteger la piel de los microorganismos y liberar feromonas para atraer al sexo opuesto. La secreción de sebo está regulada hormonalmente, aumentando en presencia de andrógenos y disminuyendo con estrógenos y glucocorticoides (Alzola, 2002, Trigo y Tavera, 2006).

Hay dos tipos de glándulas sudoríparas, merocrinas (atrichiales) y apocrinas (epitrichiales). Las merocrinas, liberan su contenido mediante unos conductos denominados acrosiringios, de forma independiente a los folículos pilosos. Se localizan

mayormente en la región naso labial manteniendo al morro húmedo y frío. En cuanto a las apocrinas se encuentran distribuidas por toda la piel, debajo de las glándulas sebáceas, excretando su contenido por un conducto hacia el infundíbulo del pelo. Este contenido se denomina sudor, siendo en el bovino de tipo graso y al evaporarse sobre la piel, actúa como termorregulador. Estas glándulas responden a diversos estímulos del Sistema Nervioso Autónomo, así como también a los estímulos calóricos (Radostits y col, 2002, Alzola, 2002, Rodríguez, 2004, Trigo y Tavera, 2006). En la Figura 2 se observa la estructura de la piel y del folículo piloso.

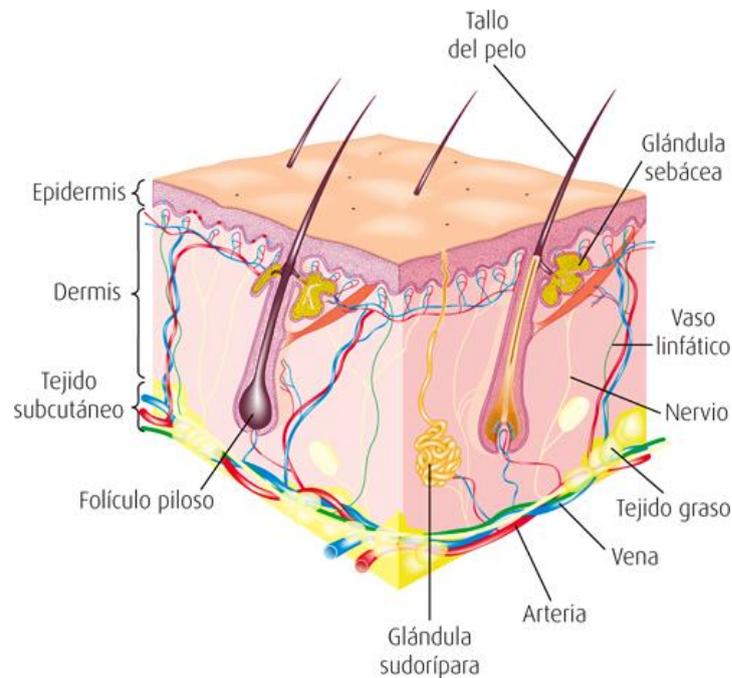


Figura 2. Estructura de la piel y del folículo piloso, mostrando la ubicación del músculo erector y de las glándulas sudoríparas y sebáceas. Fuente: Sepúlveda Saavedra, 2012.

- Pelo

El pelo es un filamento elástico, compuesto por una porción libre, formada por cutícula, corteza y médula, y una porción proximal también denominada raíz, que contiene al bulbo del pelo donde se forma el folículo piloso.

La cutícula es la parte más externa y está formada por células planas sin núcleo. La corteza, capa media, representa la mitad del ancho del tallo del cabello, y está compuesta únicamente por células cornificadas en forma de huso que contienen la melanina, pigmento que le da el color al pelo. Por último, la médula, es la capa más interna y está formada por filas longitudinales de células cuboidales, o células aplanadas de arriba hacia abajo. Los pelos secundarios tienen una médula más estrecha y una cutícula más prominente que los pelos primarios (Scott y Miller, 2011).

Como se mencionó anteriormente, en el bulbo se forma el folículo piloso. Este último está compuesto por: la papila dérmica, la matriz del pelo, el propio pelo, la vaina interna de la raíz y la vaina externa de la raíz, siendo ésta una extensión hacia abajo de la epidermis. La vaina interna está formada por tres capas que de afuera hacia

adentro son: la capa de Henle (una capa única de células anucleadas), la capa de Huxley, que de espesor tiene entre 1 a 3 células anucleadas y la última capa es la cutícula interna de la vaina de la raíz (una capa plana de células superpuestas que se dirigen hacia el bulbo del pelo y se entrelazan con la cutícula del cabello). Estas capas contienen gránulos de trichialina, que es una proteína asociada a la queratina que estimulan la alineación lateral y la agregación de haces paralelos de filamentos intermedios en las células de la vaina de la raíz interna. La función principal de esta vaina es modelar al pelo en el interior, y para eso es necesario el endurecimiento previo del mismo (Scott y Miller, 2011).

La papila dérmica está cubierta por células epiteliales grandes, nucleadas que muestran mitosis regularmente. Estas células, se denominan matriz capilar, y son las encargadas de dar origen al cabello y a la vaina interna de la raíz. La morfología de la papila dérmica cambia a lo largo del ciclo de crecimiento del cabello, siendo máximo en volumen en anágenos maduros y mínimo en telógeno. Esto se debe principalmente a los cambios en la cantidad de matriz extracelular dentro de la papila. En el folículo piloso anágeno, el volumen de la papila dérmica es proporcional al volumen del pelo (Scott y Miller, 2011).

Anatómicamente el folículo se divide en 3 segmentos: en infundíbulo, también llamado pilo sebáceo, parte superior que va desde el conducto sebáceo hasta la superficie de la epidermis; istmo, parte media, desde la entrada del conducto sebáceo hasta el músculo piloerector; y el segmento inferior que se extiende desde el músculo piloerector hasta la papila dérmica. El músculo piloerector, está formado por haces de fibras de músculo liso y se inserta en la vaina de tejido conjuntivo del folículo piloso y se extiende hacia la epidermis, donde se fijan a la capa superficial de la dermis (Scott y Miller, 2011).

Histológicamente la apariencia del pelo varía según la etapa del ciclo en que se encuentra (Figura 3). Cuando está en fase anágena el folículo piloso tiene una papila dérmica bien desarrollada, con forma de huso, que se encuentra cubierta por la matriz capilar (aspecto de bola y garra) para formar el bulbo del folículo piloso. Las células de la matriz suelen estar con mucha melanina y muestran actividad mitótica. Este folículo se extiende hacia la dermis profunda e incluso al subcutis. Cuando el folículo piloso está en fase catágena la zona de la membrana basal está ondulada, irregular y engrosada, el bulbo es más pequeño y la papila dérmica ovoide o redonda. Mientras que el folículo piloso telógeno se caracteriza por la pequeña papila dérmica que se separa del bulbo, le falta melanina, actividad mitótica, y no presenta ni vaina interna de la raíz, ni vello en forma de cepillo. Si se arranca un pelo que está en fase anágena, se observa una raíz grande, húmeda, cuadrada y a menudo pigmentada en su extremo proximal, esta raíz está cubierta por la vaina interna, mientras que, si se arranca en fase telógena, la raíz se encuentra sin vaina ni pigmento, es una raíz de palo con un saco queratinizado (Scott y Miller, 2011).

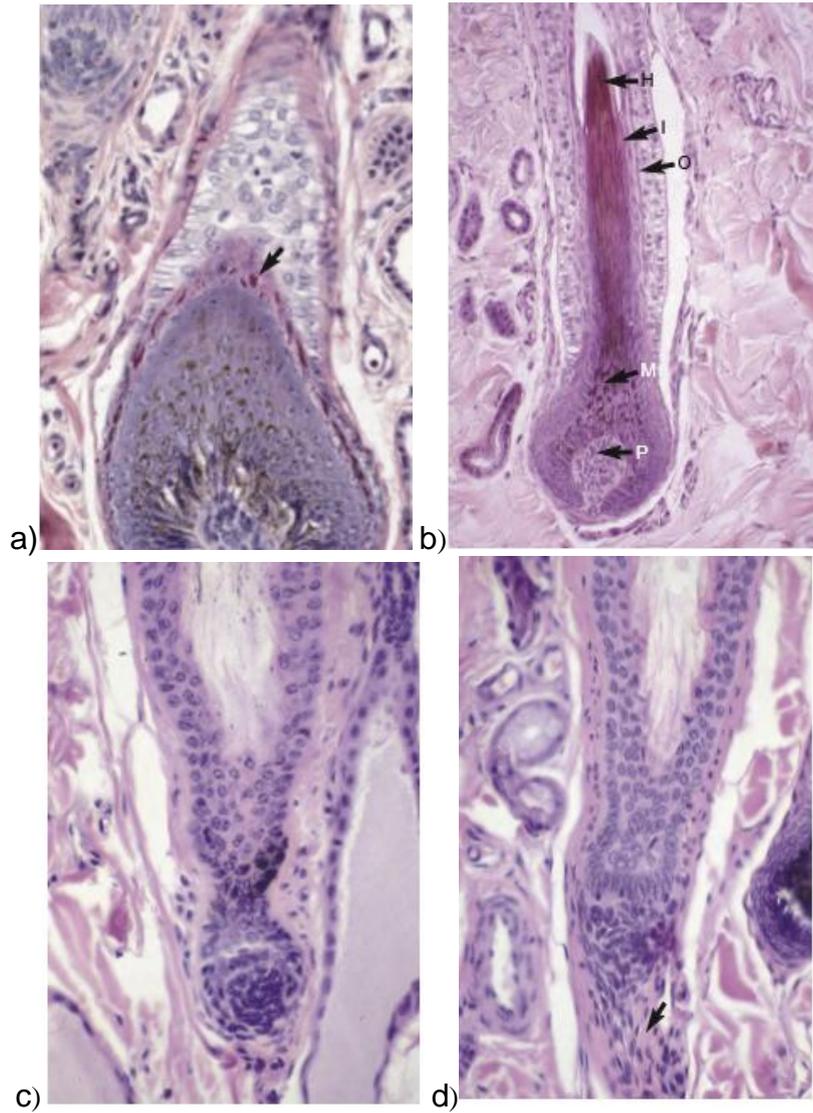
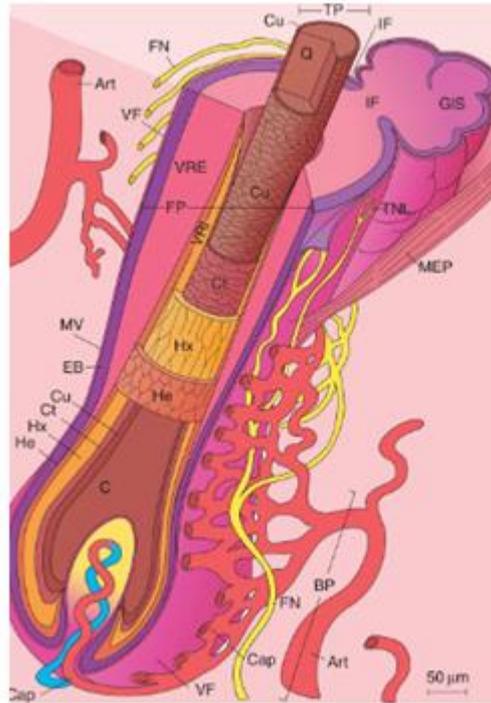


Figura 3. a) Histología de gránulos de trichohialina (flecha) en folículo piloso b) Histología de folículo piloso en fase anágena c) Histología folículo piloso en fase catágena d) Histología de folículo piloso en fase telógena. Fuente: Adaptado de Scott y Miller, 2011.



Art = arteriolas	E = epidermis	He = capa de Henle	PP = papila pilosa
BP = bulbo piloso	EB = estrato basal	Hx = capa de Huxley	Q = queratinas duras
C = corteza del tallo piloso	EC = estrato córneo	IF = infundíbulo	TNL = terminaciones nerviosas lanceoladas
Cap = capilar	EE = estrato espinoso	IS = istmo	TP = tallo piloso
CM = células de la matriz del pelo	EG = estrato granuloso	LB = lámina basal	VF = vaina folicular
CMe = células medulares	FN = fibras nerviosas	Me = melanocito	VRE = vaina radicular externa
Ct = cutícula, VRI	FP = folículo piloso	MEP = músculo erector del pelo	VRI = vaina radicular interna
Cu = cutícula, tallo piloso	GIS = glándula sebácea	MV = membrana vitrea	

Figura 4. Estructura del folículo piloso terminal anágeno. Fuente: Bologna y col., 2018.

Hay zonas del cuerpo donde el pelo tiene diferentes grados de inserción, en algunas el ángulo de inserción es grande quedando el pelo perpendicular a la piel, mientras que en otras el ángulo es menor quedando el pelo casi paralelo a la piel (Mecklenburg y col, 2011).

Los folículos pilosos están anclados en la dermis pudiendo ir más profundo y tomar contacto con la hipodermis, o incluso penetrarla para proveerse de la energía de las células adiposas que se encuentran en esta última capa (Chapman, 1979; Meyer, 2009; citados por Mecklenburg y col, 2011).

Existen tres tipos distintos de folículos pilosos según sus glándulas específicas y su desarrollo fetal: dos folículos primarios (central y laterales) y uno secundario. Los folículos primarios están dispuestos en grupos de a 3, con uno en el medio que es el central y uno a cada lado de este, los laterales. El central es el primero en emerger durante la ontogénesis produciendo pelos gruesos, y luego siguen los laterales originando pelos más delgados. El conjunto de estos folículos primarios produce los pelos del manto piloso externo. Son los únicos que además de las glándulas sebáceas poseen glándulas sudoríparas apocrinas, y se encuentran bien irrigados e inervados. El folículo piloso secundario es el último en el curso de la ontogenia, formando los pelos del sub manto y conteniendo únicamente glándulas sebáceas (Mecklenburg y col, 2011).

Los bovinos, por lo general, tienen folículos pilosos primarios y secundarios solitarios,

manteniendo el patrón triple en los primarios. Alrededor del 70% de los folículos son secundarios, teniendo un diámetro entre 100 – 180 μm , mientras que el diámetro de los primarios es de 200-450 μm . La densidad de los folículos pilosos depende de la raza y la parte del cuerpo, siendo entre 600 – 2500 pelos por centímetro cuadrado y la profundidad de inserción va desde 0,85 – 1,65 mm, existiendo una correlación negativa entre estos dos parámetros (Mecklenburg y col, 2011).

2.5 Funciones de la piel

La piel realiza varias funciones: de barrera, controlando la liberación de agua y electrolitos, y protegiendo de forma mecánica los tejidos subyacentes frente a agresiones externas de naturaleza química, física, parasitaria o infecciosa. Además, proporciona sensibilidad frente al calor, dolor, presión, y actúa como termorregulador, evitando la pérdida de calor mediante el aislamiento gracias al pelaje y al tejido adiposo subcutáneo, o bien facilita la pérdida de calor mediante el sudor y aumento en el flujo sanguíneo a través de la rica red vascular de la dermis. También sintetiza la vitamina D a partir de la estimulación de las radiaciones solares, la cual actúa en el metabolismo del calcio y fósforo, favoreciendo el correcto desarrollo y remodelación ósea, la homeostasis, la coagulación sanguínea, etc. Y es además un gran depósito de grasas neutras en el subcutáneo, generando reservas energéticas para utilizar en momentos de penuria alimentaria (Lloyd y Patel, 2008; Martínez Sigales, 2016).

Otra función importante es la inmunológica, cuando se presentan agresiones al tegumento, el mecanismo de resistencia a éstas se divide en respuesta innata y adaptativa. Las células encargadas de esta función son las células de Langerhans, linfocitos T, melanocitos, macrófagos y mastocitos, ubicados en la epidermis y en la dermis (Castrillón y col, 2008).

La defensa de la piel ésta dada por tres barreras: la física, mediante dos estructuras, el pelo como primer línea de defensa, minimizando las agresiones externas a la piel, y el estrato corneo de la epidermis, por su espesor y disposición de las células queratinizadas; la barrera química, proporcionada por la secreción sebácea y el sudor, producidos por las glándulas sebáceas y sudoríparas respectivamente; y por último la barrera microbiana, por medio de bacterias, levaduras y hongo filamentosos, que al vivir en simbiosis con el huésped impiden la colonización de otros microorganismos patógenos invasores (Scott, 1988 citado por Radostits y col, 2002).

2.6 Ciclo del pelo

El folículo piloso comienza a formarse el día 77 de gestación, luego pasa por 8 estadios de desarrollo, el cual finaliza el día 126 de gestación, formando así el folículo maduro. Éste tiene una anatomía muy similar al folículo cuando se encuentra en la fase anágena del ciclo de crecimiento en un adulto. Estos folículos maduros producen activamente fibras pilosas, y es el cese del crecimiento de estas fibras el que señala el inicio del ciclo. De esta manera el ciclo comienza con una involución producida por la apoptosis celular, dando lugar así al folículo catágeno. Ya al final de esta fase, el folículo perdió un 70% de masa tisular e ingresa en la siguiente fase, la telógena o también llamada fase de reposo. Después de un tiempo este folículo es reactivado ingresando en la primera fase, la fase anágena (Fuchs y col, 2001; Stenn y Paus, 2011 citado por Mecklenburg y col, 2011).

La fase catágena es un “suicidio parcial del órgano”, en donde el folículo piloso se reduce en más de un tercio de su masa tisular original. Las causas por las cuales se inicia esta fase aún no están claras, pero se describen que el estrés, factores químicos, genéticos y ambientales, como traumas, entre otros, pueden influir en el comienzo de esta fase (Mecklenburg y col, 2011).

El primer indicio morfológico de la fase catágena es que el tallo piloso no tiene melanina, dando como resultado la falta de pigmento en el extremo proximal del pelo. Otro cambio que se comienza a observar es como la papila dérmica es llevada hacia la epidermis, llegando hasta la protuberancia del pelo, esto está directamente asociado al acortamiento que sufre la banda epitelial del folículo. El contacto íntimo que tiene la papila con la banda epitelial es esencial para que el ciclo continúe (Mecklenburg y col, 2011).

Luego que el folículo terminó la involución en la fase catágena, comienza la fase de reposo o fase telógena, en la cual, si bien el folículo parece inexistente, continúa inervado y vascularizado, así como también tiene todas las células que se requieren para desarrollar el folículo anágeno. Morfológicamente, los folículos en esta fase tienen forma de maza debido a la queratinización triquilemal. Esta maza demarca la porción del istmo y por debajo de éste, se encuentra el germen piloso secundario, que es una acumulación de células epiteliales inmaduras, siendo estas células las que en el comienzo del nuevo anágeno forman el nuevo folículo. Debajo de este germen piloso se encuentra la papila dérmica, que es pequeña y densa, con poca matriz extracelular (Mecklenburg y col, 2011).

Por alguna señal aún desconocida, se da fin a la fase telógena para pasar a la fase anágena. En esta fase hay una proliferación de queratinocitos y melanocitos de la vaina externa de la raíz, así como también de los queratinocitos del bulbo piloso, al mismo tiempo que comienza a ser desplazado hacia abajo, dentro de la dermis (Mecklenburg y col, 2011) (Figura 5).

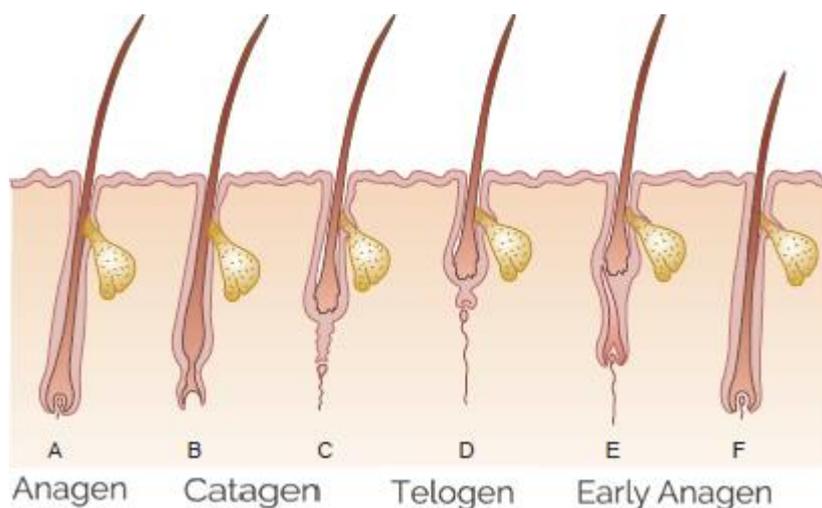


Figura 5. Ciclo de crecimiento del pelo con sus fases. A) Anágena: durante esta etapa de crecimiento, el cabello se produce por mitosis en las células de la papila dérmica. B) Catágeno temprano: en esta etapa de transición, se produce una constricción en el bulbo piloso. C) Catágeno: el folículo distal se vuelve grueso y corrugado y empuja el

cabello hacia afuera. D) Telógeno: esta es la etapa de reposo. La papila dérmica se separa y una hebra epitelial se acorta para formar un germen secundario. C) Anágeno temprano: el germen secundario crece para encerrar la papila dérmica y se forma un nuevo bulbo capilar. F) Anágeno: el cabello se alarga a medida que el crecimiento continúa. Fuente: Adaptado de Scott y Miller, 2011.

2.7 Enfermedades hereditarias que afectan el manto piloso de los bovinos

Si bien las enfermedades dermatológicas adquiridas (sarna, garrapata, etc.) cobran un rol significativo a nivel del campo en Uruguay, cabe destacar que mundialmente existe cada vez más preocupación respecto a las enfermedades hereditarias del bovino (Agerholm, 2007).

El aumento del uso de las tecnologías de reproducción y la selección en busca de alta producción de leche o carne ha proporcionado grandes beneficios a nivel productivo y económico, pero también esto ha afectado negativamente en la aparición de distintas enfermedades hereditarias en el mundo (Romero, 2017), incluyendo a Uruguay (Dutra, 2016).

Actualmente hay 525 enfermedades hereditarias descritas en bovinos (University of Sydney, 2019). Las malformaciones hereditarias se dividen en anomalías morfológicas o funcionales, que se manifiestan al momento del nacimiento o posteriormente.

Existen defectos hereditarios recesivos o dominantes, ligados al sexo o autosómicamente, con transmisión monogénica o poligénica. La supervivencia de los recién nacidos se clasifica en defectos letales, semiletal o subvital, y viables. Estos defectos hereditarios afectan la cría y comercialización siendo motivo de preocupación por las sociedades criadoras (Dirksen y col, 2005).

La hipotricosis bovina es una enfermedad congénita que se caracteriza por alopecia total o parcial, con o sin defectos de desarrollo (Leipold y col., 1972; Blood y Henderson, 1974 citados por Jayasekara y col., 1979).

Según Hutt (1963) y Maxie (2015) existen diversas formas de hipotricosis en una amplia gama de razas bovinas. Aunque se debe tener en cuenta que es escasa la información histopatológica de estas enfermedades, y por lo tanto se considera imposible diferenciarlas en la actualidad (Eldridge y Atkeson, 1953; Holmes y Young, 1954; Ackerman, 1983 citado en Mecklenburg y col, 2011).

2.7.1 Tipos de Hipotricosis:

Hipotricosis letal en el ganado Holstein-Friesian

Los terneros nacen casi sin pelo y solo tienen pequeñas cantidades de pelo en el hocico, párpados, orejas y cola. La afección se hereda como un rasgo autosómico recesivo simple, y los terneros homocigotos mueren a las pocas horas de haber nacido. Histológicamente, la piel contiene un número normal de folículos, pero son poco profundos, de apariencia rudimentaria y no forman pelos. Las glándulas sebáceas y los músculos pilo erectores parecen normales. Las glándulas sudoríparas apocrinas sufren degeneración quística (Maxie, 2015).

Hipotricosis y anodoncia

Se da principalmente en terneros machos cruza, se sospecha que es debido a un gen recesivo ligado al sexo, y que se encuentra asociado al cromosoma X. Los terneros nacen sin pelo y sin dientes, luego de unos meses desarrollan un pelaje fino, suave y una dentición parcial. Los terneros afectados también tienen los cuernos defectuosos y presentan los testículos hipoplásicos; por lo general, no sobreviven más allá de los 6 meses de vida. Histológicamente los cambios incluyen aplasia de los folículos pilosos, la papila dérmica se encuentra deformada, carentes de red vascular, y las glándulas sudoríparas degeneradas (Mecklenburg y col, 2011; Maxie, 2015).

Hipotricosis y anodoncia incisiva (hipotricosis incisiva)

Se ha descrito en las cruzas Holstein-Friesian. Los terneros afectados tienen áreas variables de piel delgada con pelos finos y sedosos que generalmente involucran la cara, cuello, orejas, espalda y muslos internos. Las pestañas y los pelos del extremo de la cola suelen ser normales. Los terneros pueden volverse normales con la edad. Histológicamente, hay numerosos pelos pequeños, pero hay ausencia de pelos medulados, y solo los folículos telógenos son evidentes en los terneros gravemente afectados (Maxie, 2015). En la Figura 6 se observa un caso de ésta hipotricosis en cara y orejas.



Figura 6. Hipotricosis y anodoncia incisiva. Hipotricosis de cara y orejas. Fuente: Scott, 2007.

Displasia epidérmica hereditaria

Es una enfermedad letal de los terneros Holstein-Friesian que probablemente se herede como un único rasgo autosómico recesivo. La enfermedad causa lesiones en la piel, cuernos y pezuñas que pueden confundirse con la deficiencia hereditaria de zinc. Los terneros parecen normales al nacer, pero a los 1-2 meses de edad, comienzan a

perder la condición a pesar del apetito normal y desarrollan una pérdida generalizada del pelo y áreas irregulares de piel escamosa, arrugada y engrosada sobre el cuello, los hombros, los flancos y los puntos de presión. Los cascos son alargados, estrechos y puntiagudos y con frecuencia tienen ondulaciones horizontales. Los cuernos no se desarrollan, y las puntas de las orejas se doblan hacia atrás. Se vuelven demacrados y generalmente mueren a los 6-8 meses de edad. El examen histológico indica atrofia variable de los anexos, restos de folículos pilosos y glándulas sebáceas incorporadas en la capa basal y restos atróficos dispersos de glándulas sudoríparas (Maxie, 2015). En la Figura 7 se muestra un caso de displasia epidérmica hereditaria.



Figura 7. Displasia epidérmica hereditaria. Hipotricosis de cabeza y cuello.
Fuente: Scott, 2007.

Alopecia progresiva

Es una afección que consiste en anemia congénita y disqueratosis. Se ha descrito en terneros Hereford en Canadá y Estados Unidos. Los terneros afectados suelen ser pequeños al nacer y tienen una frente prominente. Tienen un hocico hiperqueratósico con aspecto de cara sucia, el pelo es ondulado, retorcido o bien rizado y se puede depilar fácilmente. La alopecia es evidente inicialmente en el puente de la nariz y las orejas, y se generaliza, pero es más grave en la cabeza, en el cuello, los hombros y la espalda. La piel de la cara y el cuello está arrugada y la piel sin pelo es hiperqueratósica. Los terneros afectados también tienen anemia no regenerativa y no crecen a pesar de un apetito normal. Las anomalías histológicas en la piel consisten en hiperqueratosis ortoqueratósica e hipergranulosis que se extiende hacia la porción infundibular de los folículos pilosos y disqueratosis prominente (apoptosis) de

queratinocitos epidérmicos y foliculares individuales. Los folículos pilosos son normales en número, pero muchos folículos están en fase telógena. Hay degeneración de la vaina interna de la raíz y atrofia de las glándulas sebáceas. La médula ósea es hiperplásica y se caracteriza por una eritropoyesis ineficaz (Maxie, 2015).

Síndrome de cola de rata

Es una forma de hipotricosis congénita hereditaria que se produce en un pequeño porcentaje de terneros producidos en algunas cruzas de ganado continental, por ejemplo, Simmental con Angus negro o Holstein. Los terneros tienen pelo corto, rizado, malformado, a veces escaso, y carecen del desarrollo normal del cepillo de la cola (Maxie, 2015).

Hipotricosis Rayada

Es una forma viable de hipotricosis. Se debe a un gen dominante ligado al sexo, afectando a las hembras Holstein-Friesian. Produce rayas verticales sobre las caderas y, a veces sobre los lados y piernas (Scott, 2007).

Hipotricosis Congénita autosómica dominante en Hereford

Se cree que ésta hipotricosis congénita del ganado Hereford se debe a un gen autosómico dominante simple. La alopecia es variable y no progresiva. Los terneros tienen una piel delgada y flexible, el pelo es extremadamente rizado, y pueden tener un pelaje escaso de pelos finos y rizados, fáciles de romper y depilarse, o pueden estar completamente sin pelo. Algunos terneros también tienen deterioro del desarrollo del casco. La condición se caracteriza histológicamente por folículos pilosos hipoplásicos o degenerados con vacuolización y necrosis de las capas de Huxley y Henle y gránulos de trichialina anormalmente grandes en la capa de Huxley. La mayoría de los folículos contienen tallos de pelos fragmentados. Los músculos piloerectores se reducen en número y con frecuencia no están asociados con los tallos del pelo. El examen ultraestructural indica que los gránulos de trichialina gigantes carecen de estructuras normales de microfilamento y macrofilamento (Maxie, 2015). En la Figura 8 se observa un caso de hipotricosis dominante, viéndose sobre todo la afección en cabeza, oreja y cuello.



Figura 8. Hipotricosis dominante. Hipotricosis de cabeza, orejas y cuello. Fuente: Scott, 2007.

Hipotricosis congénita en otras especies

Esta afección se ha descrito en todas las especies domésticas, pero ocurre con mayor frecuencia en terneros. La falta de pelo puede estar asociada con anomalías congénitas de otros sistemas, como el braquignatismo, defectos dentales y anomalías tímica o genitales. De lo contrario, muchos animales afectados son completamente sanos, pero algunas formas de hipotricosis congénita están asociadas con problemas de crecimiento y muerte prematura. La propagación deliberada de mutaciones espontáneas que producen Hipotricosis sin pelo ha resultado en el desarrollo de razas sin pelo específicas, como el perro crestado chino, el perro sin pelo mexicano, el terrier sin pelo americano, el gato Sphinx y el cerdo sin pelo mexicano, entre otros. La falta de pelo varía de parcial a completa. La hipotricosis parcial es con frecuencia bilateralmente simétrica, y el cabello que está presente es con frecuencia anormal. Por lo general, es escaso, corto y fino, o grueso y fibroso, quebradizo y se rompe o se depila fácilmente. Los cambios histológicos son variables, probablemente un reflejo de las diferentes mutaciones responsables de la Hipotricosis (Maxie, 2015).

La displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X (XHED) ha sido documentada en perros y la herencia confirmada por estudios de reproducción. XHED es un modelo espontáneo para la enfermedad en humanos. Los perros afectados tienen una tríada de lesiones: Hipotricosis, ausencia de glándulas sudoríparas y anomalías dentales (anodoncia). La falta de cabello es evidente en la cabeza dorsal, el vientre y la base de la cola dorsal. Los perros también tienen ausencia de glándulas serosas y mucinosas en la tráquea, el esófago y los bronquios. Los cachorros han disminuido el aumento de peso y no prosperan (Maxie, 2015).

Una forma autosómica recesiva de hipotricosis congénita se ha descrito en gatos siameses y Birman. Estos últimos nacen sin pelo y con bigotes arrugados, frágiles y

cortos o carecían de bigotes por completo. Tanto machos como hembras fueron afectados. Aunque inicialmente sanos, todos los gatos murieron a las 13 semanas de edad por diversas infecciones. El examen post mortem de algunos afectados reveló aplasia tímica y agotamiento linfoide de ganglios linfáticos, bazo y placas de Peyer, lo que sugiere una deficiencia inmunológica. El examen histológico de la piel indicó un número reducido de folículos pilosos primarios, que eran hipoplásicos y carecían de pelos. Las glándulas sudoríparas estaban hipoplásicas y en número reducido (Maxie, 2015).

La hipotricosis hereditaria se reconoce en lechones, y puede haber formas dominantes y recesivas. Se cree que la forma dominante es letal en los homocigotos. Se caracteriza histológicamente por una disminución en el número de folículos pilosos (Maxie, 2015).

Se cree que esta afección es un rasgo autosómico recesivo simple en las ovejas Poll Dorset. La alopecia es más pronunciada en la cara y piernas. Las anomalías histológicas consisten en folículos hipoplásicos que contienen material queratosebáceo, pero sin pelos (Maxie, 2015).

2.8 Hipotricosis congénita viable

2.8.1 Generalidades

También llamada Semialopecia hereditaria del Hereford, Semialopecia congénita o areata y Alopecia viable (OMIA 002114-9913).

Es una afección reportada en varias razas de ganado, incluyendo Guernsey, Jersey, Holstein, Ayrshire y Hereford. La condición parece ser heredada como un simple rasgo autosómico recesivo no letal en todas las razas afectadas (Mecklenburg y col, 2011; Maxie, 2015).

Los animales con hipotricosis congénita viable en Hereford son homocigotos recesivos para la mutación KRT71, siendo los padres heterocigotos para este gen (DI.LA.VE, 2017). Esta mutación se debe a una delección de ocho pares de bases en el exón uno del gen de la queratina 71 (KRT71) (Markey y col, 2010).

En Uruguay, es una afección muy común en el ganado Hereford, donde se encuentran registros desde la década del 80, pero solo recientemente se pudo confirmar con pruebas de ADN (DI.LA.VE, 2017). Sin embargo, hasta el momento no hay estudios histológicos de la piel de los animales, diagnóstico por tricograma, estudio sobre la ganancia de peso ni del comportamiento.

La proteína K71 es epidérmica y se expresa dentro de la vaina interna de la raíz (cutícula, capa de Huxley y Henle). Es específica del folículo piloso, encargada de formar filamentos intermedios de queratina, que son importantes para la estructura de la vaina interna de la raíz del folículo piloso. Estos filamentos de queratina son esenciales para dar forma y soporte al tallo del pelo en crecimiento (Markey y col, 2010).

Los filamentos se encuentran en el citoplasma asociado estrechamente con gotitas de trichialina (Braun- Falco, 1958). A medida que el desarrollo avanza las gotitas de trichialina aumentan de tamaño mediante la síntesis de nuevo material, y se transforman en cuerpos de forma irregular. Estas gotas van desapareciendo para transformarse en estructuras regulares como los filamentos (Auber, 1952). Bioquímicamente el material de la gota se denomina arginina-trichialina (ARG-TRI) y el material endurecido formado por los filamentos se denomina citrulina-trichialina (CIT-TRI) (Jayasekara y col., 1979).

Un estudio realizado por Jayasekara y col., (1979) afirma que la ausencia de CIT-TRI en las células de la vaina interna de la raíz, con la presencia de gotas de ARG-TRI anormalmente grandes, puede indicar un deterioro en la transformación de ARG-TRI a la proteína CIT-TRI por medio de la enzima convertidora de arginina, sugiriendo que la falta de esta enzima es la causa de Hipotricosis congénita en el ganado. Sin embargo, Rose y col., (1983 b) sugiere que la presencia de citrulina en el tejido folicular indica que la enzima está presente en el ganado Hereford hipotricoso.

2.8.2 Signos clínicos

El cuadro clínico se manifiesta a la semana o meses de nacido, a medida que pasa el tiempo los animales pueden desarrollar pelos ondulados y cortos o perder la cobertura de pelo (Guitou y col., 2017). El pelaje de los animales es muy corto, fino, rizado y los pelos del extremo de la cola pueden estar poco desarrollados. El pelo anormal puede aparecer sobre todo o partes del cuerpo, como ser cabeza, párpados, cola, grupa y piernas. Estos pelos bajo la menor presión se rompen, a diferencia de los animales sanos. La piel es notablemente más delgada, poco desplazable y tiende a la escoriación (Dirksen y col, 2005). Los terneros son más pequeños y vulnerables (Markey y col, 2010). El pelaje característico de la enfermedad nombrado anteriormente se observa en la Figuras 9 y 10.



a)



b)

Figura 9. a y b) Ternero Hereford con pelaje escaso, fino y rizado en la zona de la entrada del pecho, en grupa y pierna. Fuente: DI.LA.VE, 2017.



Figura 10. Ternero Hereford con hipotricosis en la zona de la paleta y grupa. Fuente: Guitou y col., 2017.

2.8.3 Histología

La alopecia se debe a que los folículos pilosos no producen tallo piloso porque se encuentran displásicos, lo que indica anomalía en el desarrollo o en la organización de las células, con vacuolización y necrosis de las capas de Huxley y Henle y gránulos de tricohialina anormalmente grandes en la capa de Huxley (Maxie, 2015). La mayoría de estos folículos se encuentran en la fase telógena del ciclo de crecimiento del pelo.

Se observa queratinización triquilemal, indicando que la vaina interna de la raíz, la cual es parte de la formación del pelo, estuvo presente alguna vez. A estos folículos con excesiva queratinización triquilemal se los denomina también “folículos en llama”, siendo estos muy eosinofílicos y adoptando la forma de una llama (Mecklenburg y col, 2011).

La cantidad de folículos pilosos y de glándulas sebáceas es normal, las glándulas apocrinas se encuentran quísticas y dilatadas (Mecklenburg y col, 2011). Los músculos piloerectores están reducidos en número y no se encuentran asociados a los tallos del pelo. El examen ultraestructural indica que los gránulos de trichialina gigantes carecen de estructuras normales de microfilamento y macrofilamento (Maxie, 2015). En la Figura 11a se presenta un folículo en fase telógena y un crecimiento anágeno temprano, mientras que en la Figura 11b se observan además de los folículos telógenos, las glándulas apocrinas dilatadas.

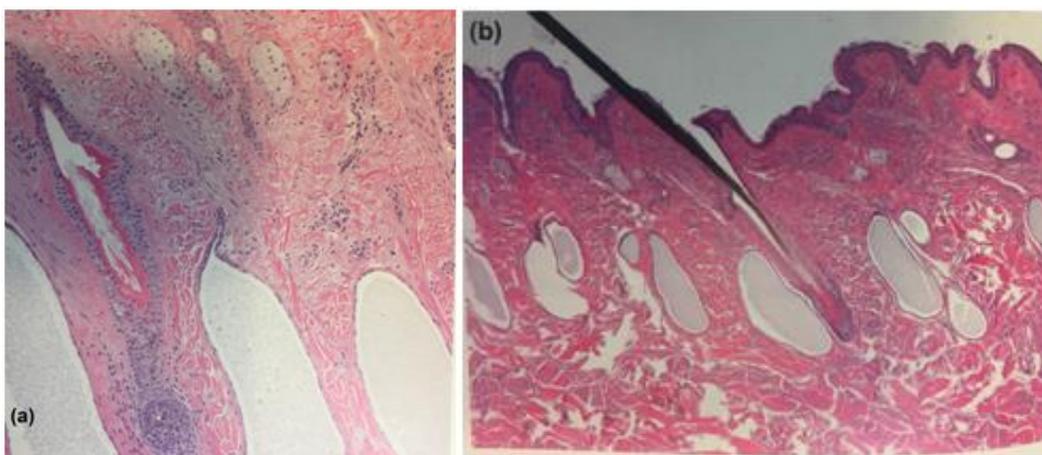


Figura 11. a) Folículo piloso telógeno; se observa un crecimiento anágeno temprano, b) Histología de la piel de animal con hipotricosis congénita viable, con folículos pilosos telógenos y numerosos quistes dilatados en subcutis. Fuente: Mecklenburg y col, 2011.

2.8.4 Diagnóstico

Para este caso se realiza el diagnóstico indicado según Mecklenburg y col (2011) para enfermedades que cursan con alopecia.

1. Reseña y anamnesis. Saber cuándo inició la alopecia, presencia de prurito o inflamación, cuantos animales están afectados, el progreso de la enfermedad, raza, edad, sexo, hechos estresantes, tratamientos realizados y respuesta a estos, ver si hay otras alteraciones físicas, cual es la nutrición.
2. Examen clínico del manto piloso y de la piel. Realizar una inspección general del animal con luz natural, en la cual se debe observar la extensión del proceso y la distribución de las lesiones, viendo si estas son simétricas o asimétricas y localizadas o generalizadas. Observar el patrón de pérdida de pelo, si hay cambios en la coloración de la piel y del manto piloso y si se encuentran otras lesiones dermatológicas (pústulas, pápulas, costas, etc.). También se debe comprobar la elasticidad, consistencia, extensibilidad, temperatura, grosor y textura de la piel, sienta esta normalmente turgente, suave, flexible y elástica, deslizándose fácilmente sobre los tejidos profundos.

3. Plan diagnóstico. Donde se debe diagnosticar las hipótesis y jerarquizarlas según la importancia. Luego seleccionar los procedimientos diagnósticos según el índice de sospecha.

4. Procedimientos diagnósticos.

- a. Peinado forzado: Es un procedimiento simple para determinar el aumento de caída de pelo, pero no es sensible, debido a que, por hechos estresantes, o cuando el pelo se encuentra en fase telógena, estos pelos se desprenden fácilmente. Si el pelo cae cuando el folículo se encuentra en fase anágena siempre es patológico. Esta técnica también se utiliza para el diagnóstico de parásitos superficiales como son los piojos y ácaros.
- b. Arrancamiento de pelos: Esta técnica es útil para saber si los pelos se desprenden fácilmente. Es importante tener en cuenta que el arrancamiento sea con pinza protegida con tubo de goma para no dañarlos. Esta técnica sirve para buscar el ácaro Demodex y la artrospora del dermatofito, observando al microscopio los pelos con vaselina líquida sobre un portaobjetos.
- c. Tricograma: Es el estudio microscópico de los pelos. Se deben arrancar los pelos de una pequeña área con pinza hemostática protegida con tubo de goma y no con los dedos debido a que de esta forma se arrancan mejor los pelos que están en telógeno y no en fase anágena. Luego se deben depositar entre un cubreobjetos y un portaobjetos con una gota de aceite mineral o vaselina, se miran unos 25 pelos con el primer objetivo diferenciando los bulbos en fase anágena (fase de crecimiento) y en fase telógena (fase de reposo), y observando si hay deformaciones en los tallos pilosos o macromelanosomas. Los pelos retorcidos y otras tricomalacias se detectan en esta técnica. En las Figuras 12a y 12b se muestra un tricograma de un pelo en fase anágena y otro con un pelo en fase telógena, mientras que en la Figura 13 se observan los macromelanosomas en el pelo.

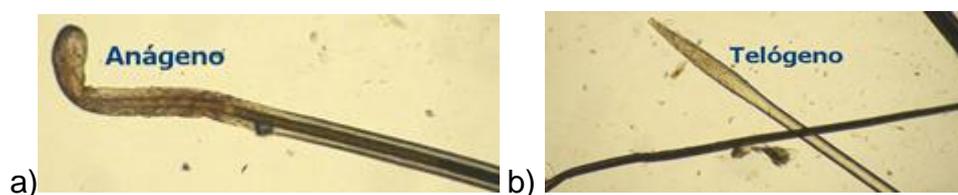


Figura 12. Tricograma. a) Pelo en fase anágena, se observa raíz con aspecto húmedo, redondeada y frecuentemente curvada y pigmentada. b) Pelo en fase telógena, muestran una raíz en forma de palo, con aspecto seco; nunca pigmentada. Fuente: Rejas y col, 2010.

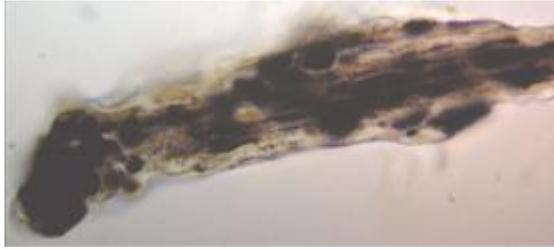


Figura 13. Tricograma de pelo con presencia de macromelanosomas. Fuente: Rejas y col, 2010.

- d. Raspado cutáneo superficial: Se aplica vaselina líquida sobre la piel y se la retira raspando con un bisturí, para luego colocarla en un portaobjetos y mirarla al microscopio 40X. Esta técnica se utiliza para diagnosticar ácaros superficiales como ser Chorioptes, Psoroptes, Sarcoptes, entre otros.
- e. Raspado cutáneo profundo: Se pellizca la piel para luego raspar con bisturí untado en vaselina líquida, hasta visualizar sangre. Luego se coloca en un portaobjetos con vaselina líquida nuevamente y se observa al microscopio con aumento 100X. Esta técnica se usa para descartar ácaros más profundos como la demodicosis.
- f. Biopsia: Tiene como objetivo obtener una muestra de tejido de un paciente vivo para identificar o caracterizar un proceso patológico o diagnosticar una enfermedad específica para que luego pueda ser tratada adecuadamente. Para estas afecciones dermatológicas existen tres tipos de biopsia: sacabocados (no requiere sutura), incisiones (cuando se quiere estudiar las capas más profundas de la piel) y escisional (para lesiones grandes). Para esta técnica no se debe limpiar ni desinfectar la zona y se utiliza previamente un anestésico local subcutáneo, como la lidocaína al 2% en una dosis de 0,5-2,0 ml con aguja calibre 25. Se deben sacar 3 o 4 muestras adecuadas de tejido, que abarque la lesión como también tejido sano. Luego la biopsia se fija en formol al 10% para su envío al laboratorio, y su posterior histopatología, acompañado de un formulario de remisión con datos relevantes.
- g. Estudio genético: se extrae una muestra de sangre entera utilizando una aguja estéril y colocándola en un tubo con EDTA para transportarla al laboratorio donde se almacena a -20°C hasta su procesamiento. Para la extracción de ADN se utiliza un kit comercial Zymo®, obteniéndose ADN de buena calidad y cantidad, evaluado por electroforesis. Luego el genotipado del ADN se hace usando el GeneSeek Genomic Profiler (GGP) Bovine 50K Bead Chip. Posteriormente se analiza la información generada para la mutación KRT71.

2.8.5 Diagnóstico diferencial

La Hipotricosis congénita viable se debe diferenciar con las formas de hipotricosis congénitas de los bovinos nombradas anteriormente, así como también con afecciones que causen alopecia adquirida, como es el caso de las causas infecciosas, parasitarias, tóxicas y alimentarias o errores dietéticos que pueden afectar la

composición química del pelo, causando alopecia. En las carencias de Zinc se presentan descamaciones grises, untuosas que luego forman costras mal olientes, limitándose a la grupa y a la cola. Como signos generales se encuentra, además, que los animales presentan menor ganancia de peso, menor producción láctea y reproductiva. La carencia de yodo se presenta en animales jóvenes con crecimiento retardado, pelo opaco, pero lo diferenciamos porque estos animales presentan bocio (Dirksen y col, 2005).

Otra de las causas de hipotricosis no genética es la tóxica, dentro de la cual existe la intoxicación por mercurio, en dónde se presenta alopecia generalizada o localizada en cabeza, cuello y cara interna de los muslos, pero estas son lesiones engrosadas y muy pruriginosas. También la intoxicación por el hongo *Ramaria flavo-brunnescens* u hongo de los Eucaliptus, causante de la enfermedad BOCOPA que se caracteriza por la pérdida de los pelos de la cola y el cuerpo además de desprendimiento de los tejidos estratificados de la boca, y esófago (Riet-Correa y col, 2013).

Causas infecciosas son por ejemplo la tricofitosis, muy contagiosa que puede presentar lesiones costrosas o escamosas con áreas de alopecias, pero éstas son grises, gruesas y de forma centrifuga. Se puede tener dificultad en el diferencial cuando ésta es generalizada con depilación casi total del manto piloso. Además, la alopecia de diversos grados se ha asociado con la infección intrauterina con el virus de la Diarrea Viral Bovina en terneros (Dirksen y col, 2005; Maxie, 2015).

Con las de origen parasitario se diferencian por ser pruriginosas, por la presencia del parásito en el animal y la región afectada. Los piojos son el masticador, malófagos y el piojo chupador, anoplura. Por otro lado, la sarna sarcóptica, chorióptica y psoróptica muy contagiosas, pruriginosas y además forman costras (Dirksen y col, 2005).

2.8.6 Tratamiento

Debido a que es una enfermedad hereditaria, solo se puede hacer un tratamiento sintomático, que consta de cuidados especiales como el uso de pomadas y vendajes protectores, sombra y abrigo y alimentación diferenciada, ya que su desarrollo es más lento que el de un ternero sano (Dirksen y col, 2005).

2.8.7 Prevención

Al considerarse una enfermedad hereditaria es necesario que padres y madres que sean portadores del gen sean removidos de la ganadería, así como evitar que el animal afectado tenga como fin la reproducción.

2.8.8 Pronóstico

Debido a que los animales afectados son más vulnerables, se consideran perjudiciales para todos los sectores de la industria ganadera. Tienen un menor valor económico ya que no son rentables por su menor desarrollo y por ser inadecuados para la reproducción (Dirksen y col, 2005 y Markey y col, 2010).

3. HIPÓTESIS

El caso observado de alopecia se debe a la mutación KRT71.

4. OBJETIVO GENERAL

Contribuir a la investigación y generar conocimiento acerca de la hipotricosis congénita-hereditaria en Hereford en Uruguay.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Determinar las lesiones macroscópicas e histopatológicas que produce.
- ❖ Investigar en detalle el cuadro clínico y la ganancia de peso del animal afectado.
- ❖ Confirmar que esta afección está causada por la mutación KRT71.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

La modalidad de la tesis es un Estudio de Caso, aprobado por el CHEA, formulario N° 803, con fecha 27/11/2018.

5.1 Descripción del caso

El primer estudio clínico se realizó el día 26 de abril de 2018, en un ternero macho, raza Polled Hereford, de aproximadamente 6 meses de edad y con un peso de 72 kg, se encontraba correctamente trazado con el número de caravana 36824557.

El motivo de consulta fue por afecciones clínicas en su pelaje diagnosticadas por la Dra. Carla Faliveni de la Facultad de Veterinaria, en un establecimiento comercial criador ubicado sobre la ruta 8 km 305, paraje Alto Frío en la 4ª sección policial del departamento de Treinta y Tres, Uruguay (Figura 14). En donde todos los años ocurren casos esporádicos de animales alopecicos comprados en distintos predios que crían la raza Polled Hereford de la región Este.

El establecimiento cuenta con 60 hectáreas, el tipo de explotación es campo mejorado con pasturas de Ray-grass, Lotus maku y Festuca.



Figura 14. Mapa de localización del predio. Fuente: Google Earth.

5.2 Anamnesis

El animal fue comprado con 6 meses de edad junto con otros, en un establecimiento criador, que realiza monta a campo natural con toros comprados, situado sobre el km 300 de la ruta 8, en la 11ª sección policial del departamento de Treinta y Tres.

Cuando estos animales ingresan al establecimiento se los pesa y divide en 3 lotes: alto, medio y bajo peso, para asignarle distinta alimentación, siendo el objetivo llegar a 280 kg de PV.

Este animal se encontraba en el lote de bajo peso, en un potrero de 2 hectáreas consumiendo pasturas y ración de autoconsumo *ad libitum* con 18% de proteína. Además, debido al frío que aparentaba tener el animal, se le colocó una capa de abrigo y por la noche se lo protegía en un galpón.

Las medidas sanitarias aplicadas a los terneros al momento de presentación del caso eran vacunación contra clostridios (BIOCLOSTRIGEN® J5) y fiebre aftosa, y se le administraba como antiparasitario interno Ricobendazol y Fipronil de manera preventiva para garrapata.

En primer lugar, se observó al animal afectado junto al resto del lote y la relación entre estos.

Luego se realizó el Examen Objetivo General del animal para continuar con un Examen Objetivo Particular de piel y subcutáneo, el cual constó de inspección y palpación de la piel y sus anexos.

Se realizó el seguimiento del caso observando su crecimiento y su pelaje hasta octubre del 2018 (Figura 15).



Figura 15. Evolución del ternero macho raza Polled Hereford con afecciones clínicas en la piel observándose una mayor densidad pilosa. La primera foto tomada en abril 2018 mientras que la segunda se tomó en octubre 2018.

Luego de realizar el E.O.P se pesó, individualmente, todo el lote de terneros con una balanza comercial, registrándose los mismos. Dicha actividad se efectuó en dos oportunidades separadas por 6 meses, donde se analizaron y compararon las ganancias de peso del ternero afectado con los compañeros de la misma edad y predio de origen.

5.3 Métodos diagnósticos

El día 27 de abril del 2018, se tomaron muestras de pelos de diferentes puntos del animal, tanto de las zonas afectadas como de las sanas, desde la base y respetando la dirección de crecimiento del pelo, observando la forma de todas las estructuras pilosas incluyendo raíz, médula y el tallo. También se tomaron muestras como control de los compañeros del lote. Como prueba diagnóstica se utilizó el tricograma que se realizó en el Laboratorio Regional Este de la DI.LA.VE. Para ello se colocaron los pelos en un portaobjetos con una gota de aceite mineral y montado con un cubreobjetos se observó bajo el microscopio óptico a 40X (Olympus Corporation Model U-DO3, Japón). Las Figuras 16a y b presentan una muestra de pelos extraída del animal problema para posteriormente analizarla en el laboratorio con la técnica del tricograma.

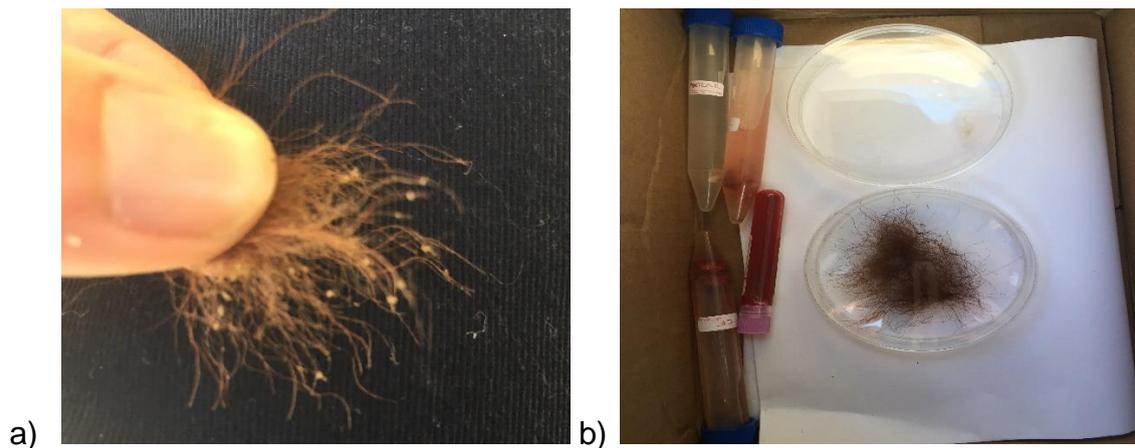
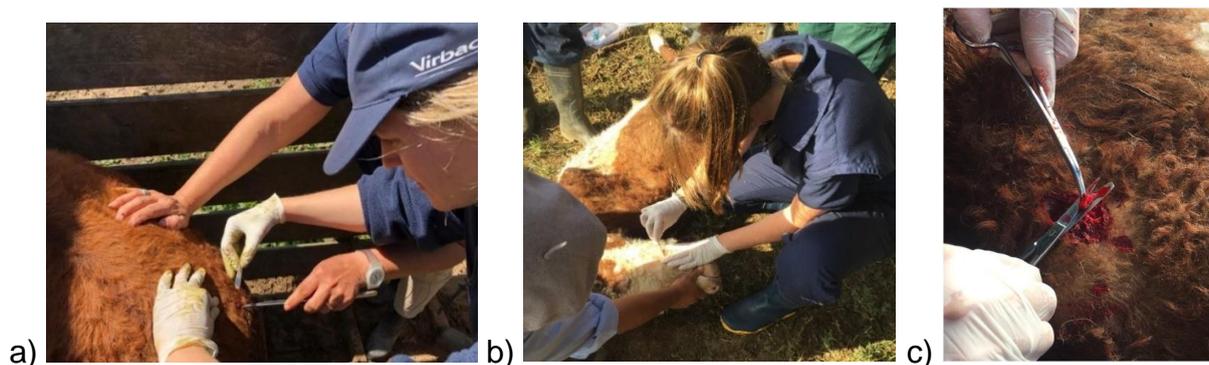


Figura 16. a-b-Extracción de pelos para realizar tricograma y posterior observación de las estructuras pilosas (abril de 2018).

Luego se realizaron biopsias de piel mediante incisión de 2 cm por 1 cm de tamaño (Figuras 17a, b, c y d), tomadas en la zona ventral del abdomen, en zona escapular izquierda y la tercera en la zona de la babilla izquierda. Esta técnica se llevó a cabo luego de una administración previa de lidocaína, en una dosis de 0,15 ml/kg de PV, vía subcutánea (Lidocaína R 2%, Ripoll, Montevideo, Uruguay). Las muestras de piel se fijaron en formol al 10% bufferado (Figura 16f) se deshidrataron en alcohol, se incluyeron en parafina, se cortaron en láminas de 5-7 μm de espesor, y se colorearon con Hematoxilina y Eosina (H & E) para el análisis histopatológico observándose en el microscopio a 100X y 400X (Olympus Corporation Model U-DO3, Japón). El procesamiento se ejecutó en el Laboratorio de Histopatología de DI.LA.VE Treinta y Tres.



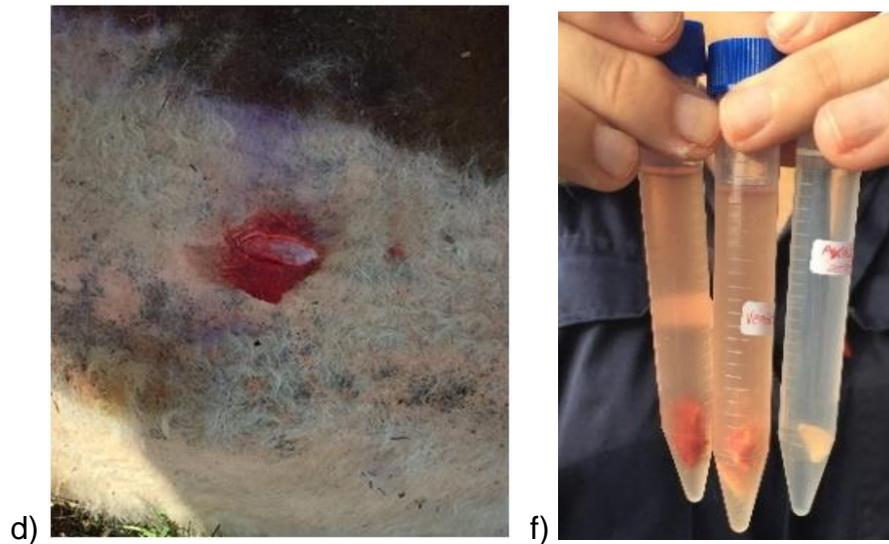


Figura 17.a-b-c-d Realización de biopsias de piel para posterior histopatología. f- muestras de biopsia de piel colocadas en tubos con formol para realizar envío al laboratorio (abril 2018).

Por último, se tomaron muestras de sangre del ternero problema y de 6 terneros más correspondientes al mismo lote (Figura 18a y b). Se extrajo sangre entera por venopunción coccígea utilizando agujas estériles y tubos con EDTA. Las muestras se transportaron al laboratorio DI.LA.VE y se almacenaron a -20°C hasta su procesamiento. Para la extracción de ADN se utilizó un kit comercial Zymo®, obteniéndose ADN de buenas calidad y cantidad, evaluado por electroforesis. El ADN extraído se remitió a Neogen GeneSeek, Lincoln, Nebraska, EEUU para su genotipado usando el GeneSeek Genomic Profiler (GGP) Bovine 50K Bead Chip. La información generada para la mutación KRT71 fue analizada. Para asegurar la calidad de los datos, solo las mutaciones con un Call Rate $>90\%$ fueron consideradas en el análisis (Anexo 1).

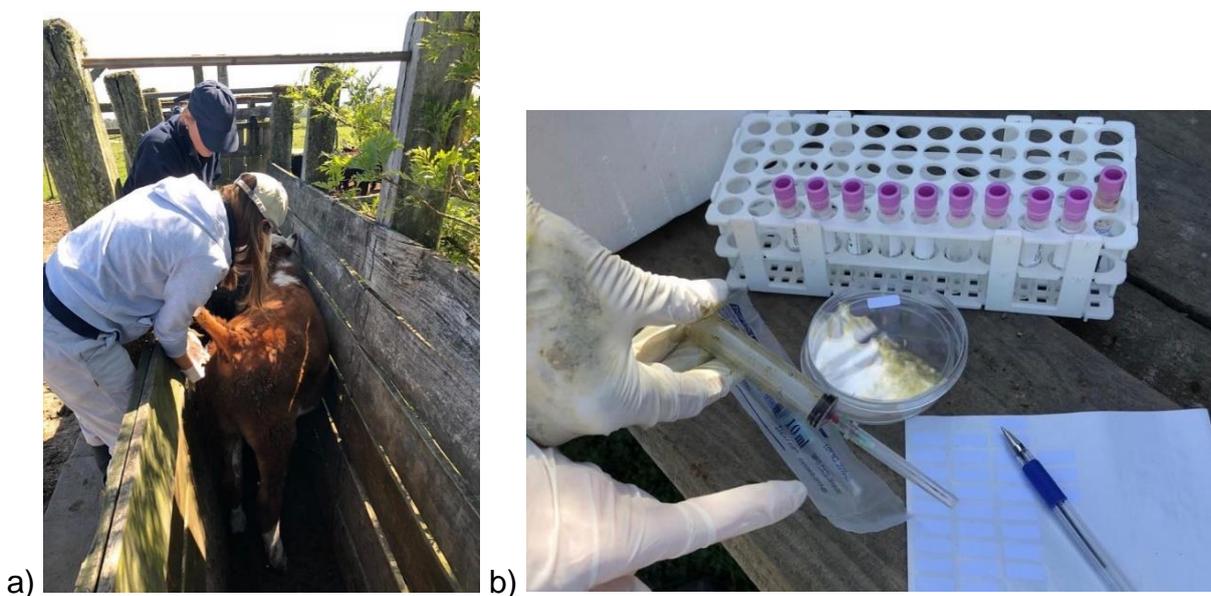


Figura 18. a-b- Extracción de sangre de la vena coccígea para ADN (abril de 2018).

Se visitó el 11 de marzo del 2019 observándose que el pelo en las zonas donde se habían realizado las biopsias no había crecido correctamente (Figura 19).



Figura 19. Alopecia en zona de escapula izquierda y en la babilla izquierda (marzo, 2019).

5.4 Análisis estadístico

Con los datos de peso obtenidos se calculó el peso promedio inicial y final, la ganancia de peso diaria y el error estándar respectivo de los animales controles y afectado. Los datos se analizaron por medio del paquete estadístico MINITAB® 14.

7. RESULTADOS

6.1 Hallazgos clínicos

Observando el lote, se pudo apreciar un tamaño menor del animal afectado respecto de sus compañeros, y debido a esto un comportamiento de dominancia de los otros terneros hacia él (“bulling”).

En el Examen Objetivo General del animal no se encontraron particularidades salvo afecciones en la piel, por lo cual realizamos un Examen Objetivo Particular de piel y subcutáneo.

A la inspección se observó un pelaje fino y rizado, con áreas alopécicas en mandíbula, pecho, vientre, axilas (Figura 20 y 21). Los pelos del extremo de la cola, eran escasos y rizados (Figura 22). A la palpación el pelaje era débil desprendiéndose fácilmente, la piel era fina, seca y eritematosa.



Figura 20. Ternero con alopecia y pelos rizados en la región ventral del cuello (abril de 2018).



Figura 21. Ternero con alopecia en abdomen, axilas y mandíbula (abril de 2018).

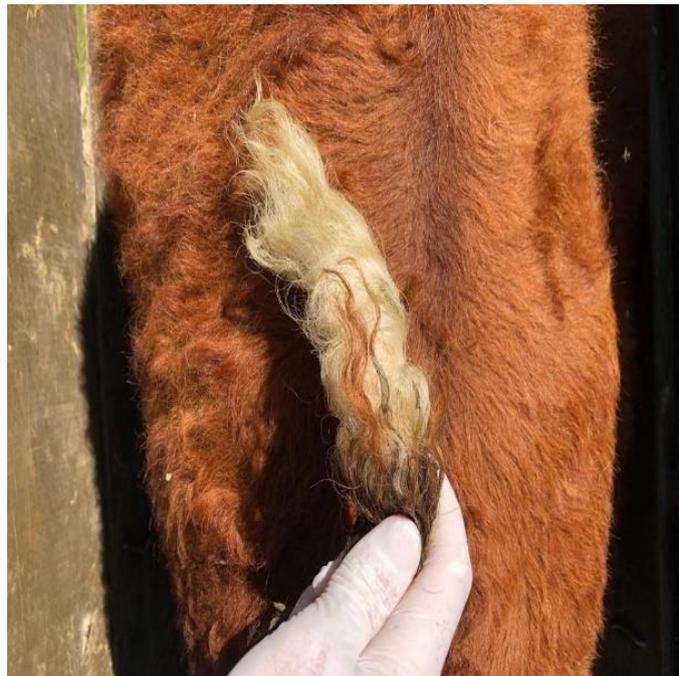


Figura 22. Extremo de la cola del ternero con pelos escasos y rizados (octubre de 2018).

6.2 Ganancia de peso

Se observó que el peso vivo del ternero afectado al inicio del estudio en el mes de mayo de 2018, era significativamente menor que los animales compañeros controles ($P < 0.05$) (Figura 23a), mientras que su ganancia diaria de peso a lo largo del estudio

se mantuvo en valores similares al promedio, por lo que el animal al momento la venta era más livianos que los compañeros (Figura 23b) (Anexo 2).

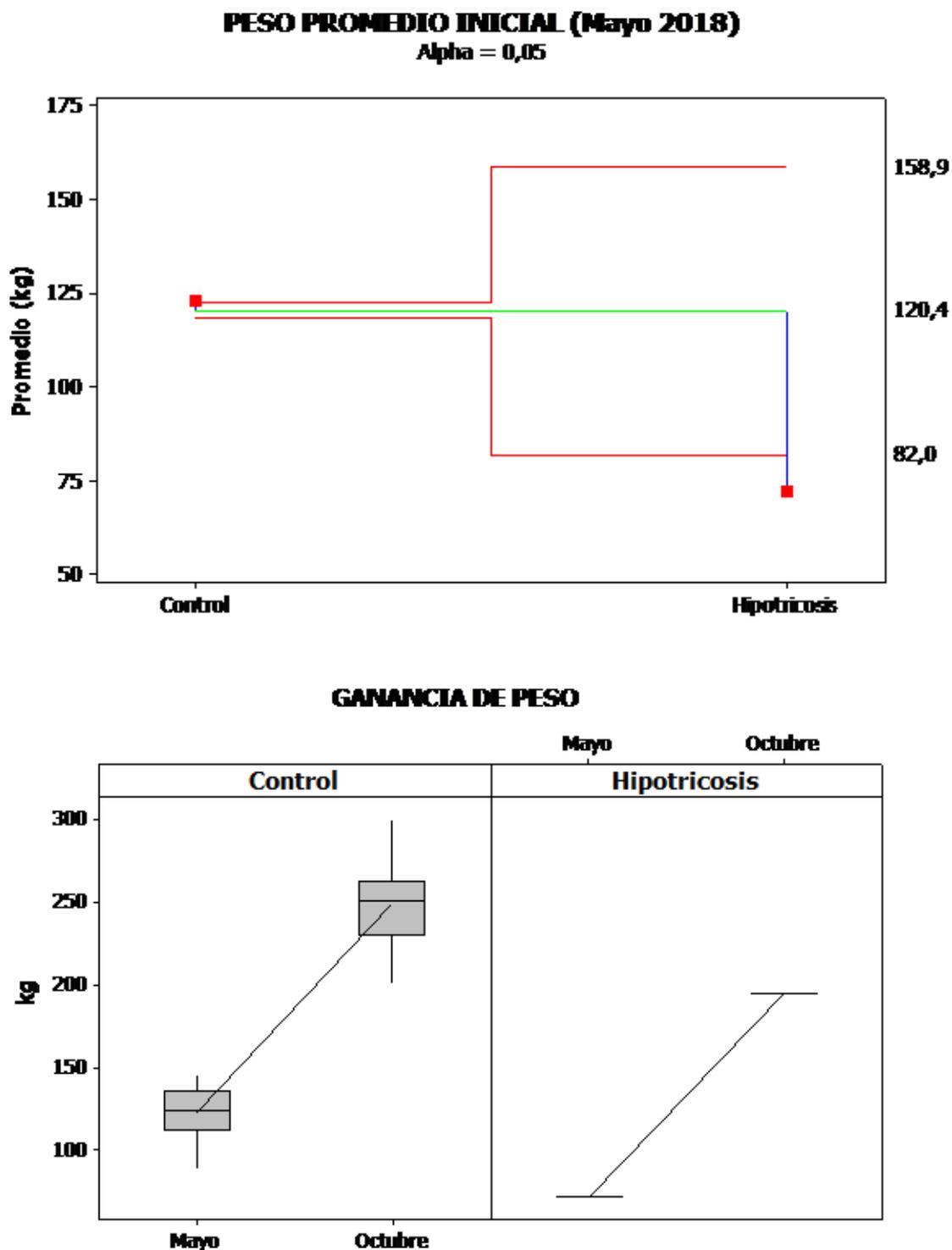


Figura 23. Ganancia de peso de los animales. (a) Peso promedio de los animales controles (izq.) y el ternero con hipotricosis (der.); se observa que el ternero afectado está por debajo del error estándar ($P < 0.05$); (b), Se observa que la ganancia diaria de peso de los controles (izq.) y el ternero afectado (der.) son similares.

6.3 Tricograma

En el tricograma se observó la presencia de numerosos grumos irregulares de melanina, llamados macromelanosomas, que distorsionan y fragmentan el tallo del pelo. Los pelos no eran homogéneos y se encontraban delgados y ondulados (Figura 24).

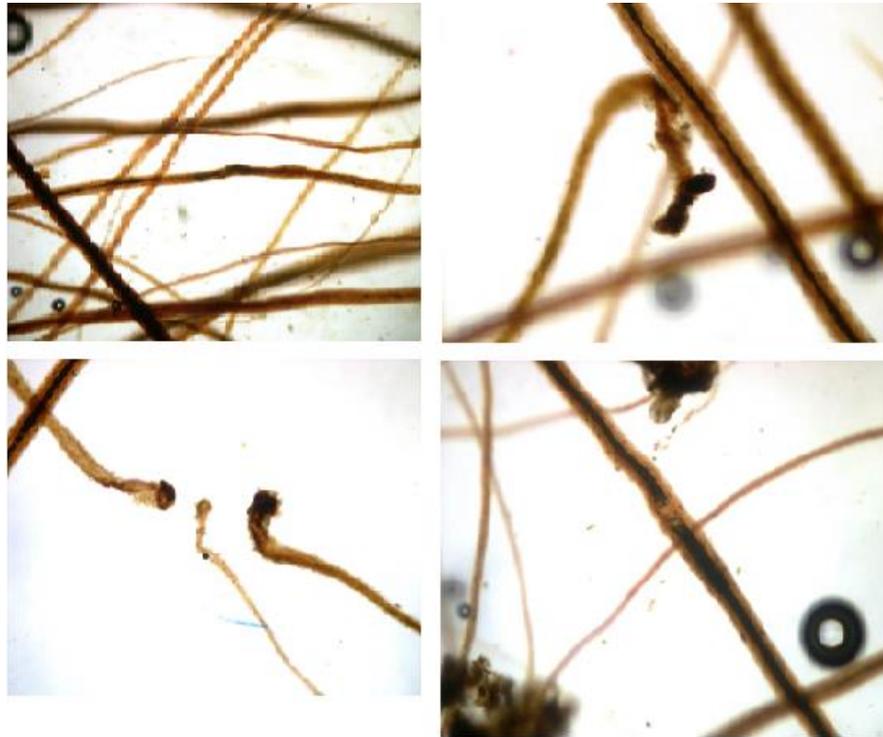


Figura 24. Tricograma de pelos de zonas afectadas del ternero problema (40X).

6.4 Histopatología

La histopatología reveló la ausencia de inflamación en la piel con un predominio de folículos en las fases del ciclo de crecimiento del pelo, catágena, telógena, y en menor proporción se encontraron anágenos displásicos. Todos los folículos se encuentran en la dermis, no llegando ninguno a insertarse en el subcutis. Las glándulas sudoríparas apócrinas estaban dilatadas (Figura 25).

A mayor aumento se observó una displasia folicular con gránulos trichialinos dispuestos en forma desordenada, estos se encontraron de diferente tamaño, siendo la mayoría gigantes en la capa de Huxley de la vaina radicular interna (Figura 26). La epidermis y los músculos erectores del pelo se encontraron engrosados.

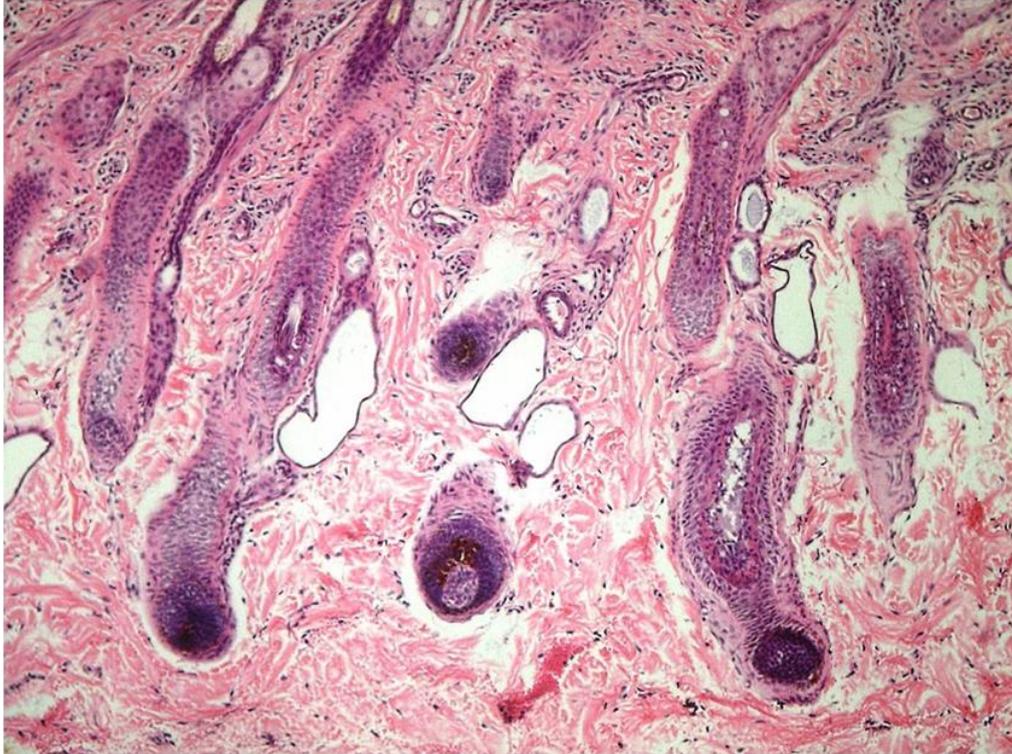


Figura 25. Folículos pilosos en fase catágena y telógena del ciclo de crecimiento del pelo con apócrinas prominentes (aumento de 100X).

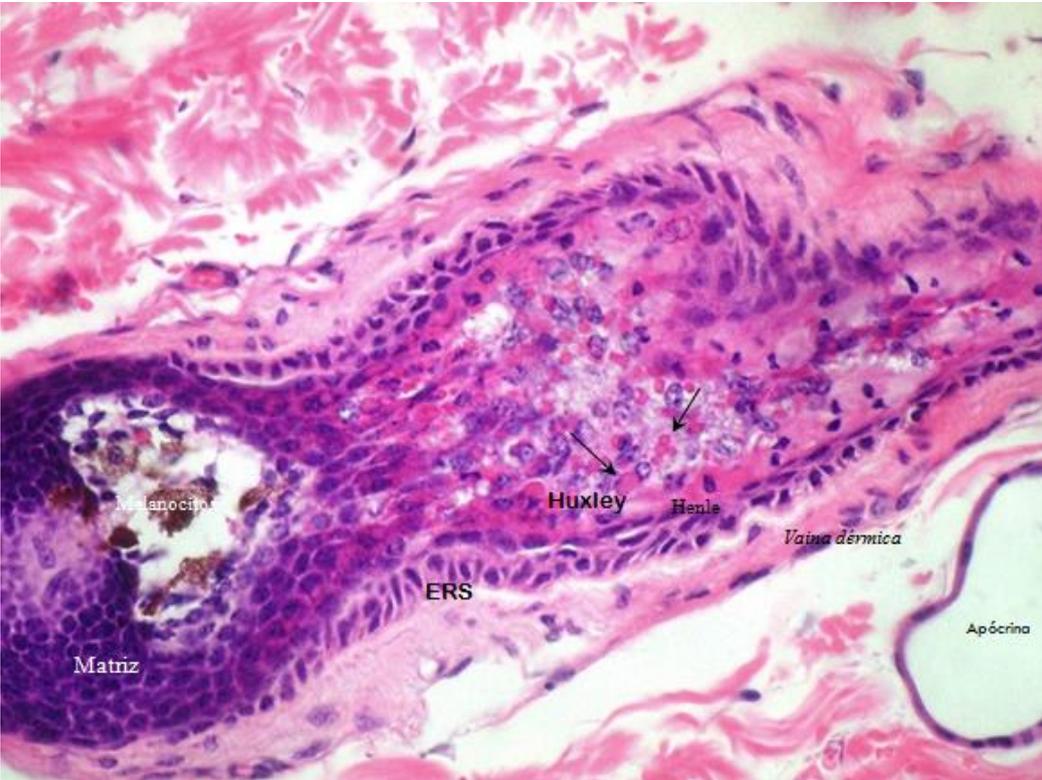


Figura 26. Folículo piloso displásico. Flechas indicando los gránulos de trichohialina gigantes en la capa de Huxley (aumento de 400X).

6.5 Estudio genético

El análisis genético mostró que el animal con hipotricosis era homocigoto para la mutación (Tabla 1), mientras que 1 de los otros 6 animales compañeros del mismo predio de origen era portador heterocigoto. En un caso el Call rate era muy bajo y no se obtuvo un resultado.

Tabla 1. Resultado del análisis genético de los 7 animales

Animal ID	RAZA	Call Rate	TEST*
4564	HER	0,993	HY Free
4592	HER	0,851	NR
4528	HER	0,956	HY Carrier
4588	HER	0,99	HY Free
4525	HER	0,957	HY Free
4573	HER	0,955	HY Free
4557 (Hipotricosis)	HER	0,995	AFFECTED

*GGP_Bovine50K

8. DISCUSIÓN

Según las lesiones macroscópicas, hallazgos anatomopatológicos y las pruebas moleculares, la hipotricosis que se expresó en el ternero Hereford es notoriamente de origen genético, concordando con los autores que se citan en la revisión respectiva.

Como el propósito de esta tesis fue detectar la mutación KRT71 y las lesiones macroscópicas e histopatológicas en terneros Hereford, se trabajó con un solo animal, por lo que no se puede obviar que los resultados están influenciados por un factor individual, que antes de cualquier conjetura hay que tener presente.

El ternero afectado presentó algunas similitudes en cuanto a las lesiones macroscópicas y a los resultados de la histopatología con los resultados de Jayasekara y col. (1979). Clínicamente los animales presentaban la piel delgada con pocos pelos por unidad de área, más evidente en cara, cuello, tórax, flanco y grupa, éstos eran finos, rizados, suaves y se rompían fácilmente con la menor presión. La cola tenía pelo escaso, ondulado y delgado. Diferenciando en que las alopecias en algunas regiones eran focales, bilaterales y simétricas mientras que el ternero estudiado en la tesis, presentaba una alopecia más generalizada. Otra diferencia importante que se encontró fue que 3 de los 13 terneros estudiados presentaban desarrollo anormal del casco, cosa que no se observó en el presente caso.

En cuanto a la histopatología los estudios coincidieron en una displasia folicular caracterizada por la presencia de gránulos de tricohialina irregulares en la capa de Huxley y en la dilatación de las glándulas apocrinas. Pero a diferencia de nuestro trabajo, en el que los músculos erectores del pelo se encontraron engrosados, pero en cantidad normal y asociados al folículo piloso, en el estudio de Jayasekara y col. (1979) detectó menor cantidad de músculos piloerectores y estos no se insertaban en el folículo piloso. Estas diferencias de sintomatología e histopatología pueden explicarse ya que el estudio de Jayasekara y col., (1979) consistió en una comparación de todas las distintas formas de la hipotricosis congénita en Hereford según la clasificación de Hutt (1963) y Maxie (2015), y en nuestro caso se restringió a la hipotricosis viable KRT71.

En un estudio realizado en Missouri (Markey, 2010), en un total de 47 terneros Hereford se observaron los mismos signos clínicos que los observados en el ternero problema. Este estudio también sugirió que los terneros con hipotricosis nacen con ausencia total o parcial de pelo y que a medida que los animales maduran, exhiben un pelaje rizado o difuso mostrando periódicamente una capa de pelo "irregular" donde el cabello se ha perdido y tarda en volver a crecer. Esto es idéntico a lo que sucedió en el ternero problema en las zonas donde se le realizaron las biopsias, en estos lugares el pelo no creció totalmente.

En el presente estudio, se observó el comportamiento del ternero afectado junto al lote viéndose que éste quedaba aislado y sufría de "bullying" por parte de sus compañeros que lo apartaban y pechaban, siendo dominado por el resto. Creemos que esto se puede deber al menor tamaño del animal y al pelaje escaso y diferente, ya que todo el lote fue pesado, teniendo éste el menor peso, pero no existen otras evidencias al respecto, por lo que sería interesante investigar más sobre este tema. Similar fue el comportamiento que observó Jayasekara y col., (1979), donde los animales con

hipotricosis era más pequeños y poco desarrollados lo que se atribuyó a la ausencia de la capa del pelo.

Jayasekara y col., (1979), Bracho y col., (1984), Markey (2010) y Dutra (2017), afirman que los terneros son más vulnerables al estrés por frío, quemaduras solares, enfermedades infecciosas como Dermatofilosis, enfermedades parasitarias, entre otras. El caso en estudio confirma estas observaciones ya que nuestro ternero también demostró ser más vulnerable al frío, debiendo ser refugiado y abrigado para sobrevivir.

Si bien en el presente trabajo, se utilizó la prueba de tricograma para complementar el diagnóstico definitivo, este es un tema a seguir investigando ya que es una técnica sencilla, rápida y porque no existen estudios de tricograma relacionados con hipotricosis bovina, aunque sí esta descrita esta técnica para diagnosticar las diferentes causas de alopecia, siendo de gran ayuda en enfermedades en perros como por ejemplo en demodicosis, dermatofitosis, alopecia con dilución de color, displasia folicular del pelo negro o alopecia por lamido en especial en gatos (Mecklenburg, 2011).

El genotipado de los animales de nuestro estudio confirmó que el ternero era homocigoto recesivo para la mutación KRT71 y además demostró la existencia de otro animal portador en los terneros compañeros provenientes del mismo predio, lo que sugiere que la mutación está difundida en predios comerciales de la zona. Este resultado es igual a lo observado en el estudio realizado por Markey (2010), en donde se reveló una mutación por delección de ocho pares de bases en el exón uno del gen de la queratina 71 (KRT71). Se desarrolló un diagnóstico basado en el ADN que confirmó que la mutación se segregaba en concordancia con el estado genotípico de los animales. La mutación por delección da como resultado un cambio de marco y un truncamiento temprano de la proteína K71.

Dutra y col. (2017), demostraron mediante muestras de ADN (GeneSeek, EEUU) que 4 de los terneros afectados analizados eran homocigotos para la mutación KRT71, en tanto que 3 madres y el toro eran portadores heterocigotos para dicha delección.

9. CONCLUSIONES

Al considerarse una enfermedad hereditaria es necesario que padres y madres que sean portadores del gen sean removidos de la ganadería, así como evitar que el animal afectado tenga como fin la reproducción. Debido a esto y que el animal afectado no es rentable por su menor desarrollo, se consideran perjudiciales para todos los sectores de la industria ganadera.

El ternero Hereford con hipotricosis congénita viable presentó un menor peso al inicio, pero la ganancia diaria no vario en comparación con los compañeros controles, debido a que este recibió un manejo diferencial.

El tricograma es una técnica de ayuda para el clínico en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

La histología mostró una displasia folicular, con presencia de folículos en fase catágena y telógena, gránulos de trichialina gigantes y apocrinas prominentes.

Si bien los datos son de pocos animales, ya que es una afección que pasa de desapercibida por el productor, indican que hay alta incidencia, demostrando que la proporción de portadores es alta y que la mutación se encuentra difundida en los predios comerciales de nuestro país.

A partir de los datos obtenidos se confirma la hipótesis planteada en el trabajo, es decir que la Hipotricosis congénita viable en Hereford está causada por la mutación KRT71.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agerholm, J. S. (2007). Complex vertebral malformation syndrome in Holstein cattle: the story so far. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 49(1): S5.
2. Ackerman, L. (2008). Atlas de dermatología en pequeños animales. Buenos Aires, Inter-Médica, 520 p.
3. Alzola R (2002) Guía de estudio. Sistema tegumentario. Disponible en: <http://www.vet.unicen.edu.ar/ActividadesCurriculares/HistologiaEmbriologiaT/dermatologia/images/Documentos/2015/SistemaTegumentario.pdf>, Fecha de consulta: 29 de marzo de 2019.
4. Auber, L. (1952). VII.—the anatomy of follicles producing wool-Fibres, with special reference to keratinization. *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 62(1):191-254.
5. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (2018) Dermatología. 4ª ed. Barcelona, Elsevier, 2880 p.
6. Bracho, G. A., Beeman, K., Johnson, J. L., Leipold, H. W. (1984). Further studies of congenital hypotrichosis in Hereford cattle. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 31(1-10):72-80.
7. Braun-Falco, O. (1958). The histochemistry of the hair follicle. En: Montagna, W.; Ellis, R. *The Biology of Hair Growth*. New York, Academic Press, pp. 65-90.
8. Castrillón Rivera, L.E., Palma Ramos, A., Padilla Desgarennes C. (2008). La función inmunológica de la piel. *Dermatología Revista Mexicana* 52(5):211-224.
9. DI.LA.VE (2017). Enfermedades diagnosticadas. *Archivo Veterinario del Este*. N° 20 Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan_Garcia204/publication/324731979_Archivo_Veterinario_del_Este_-_2017/links/5adfbff30f7e9b285945dfbf/Archivo-Veterinario-del-Este-2017.pdf Fecha de consulta: 27 de mayo de 2019.
10. Dirksen, G., Grunder H.D., Stober M. (2005). Medicina interna y cirugía de bovino. 4ª ed. Buenos Aires, Inter-Médica, 632 p.
11. Dutra F. (2016). Monstruosidades y enfermedades genéticas de los bovinos en Uruguay. Su importancia y significado. XLIV Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú, Uruguay, pp 41-50.
12. Dutra F., Baroni L., Techera M., Quinteros C. (2012). Osteopetrosis letal hereditaria (enfermedad de los huesos de mármol) en terneros Aberdeen Angus en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*. 48:21-27.

13. Dutra F., Romero A., Quinteros C., Kelly L. (2015). MSUD (Maple Syrup Urine Disease) en terneros Polled Hereford y cruza Polled Hereford x Shorthorn en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 51:14 – 25.
14. Fratti, L. (2016). A qualidade da carne bovina do Uruguai: o resultado de um longo caminho. IMS Congresso Mundial de Carnes, Punta del Este, Uruguay. Disponible en: http://www.inac.uy/innovaportal/file/8335/1/presentacion_goiania_2.pdf
Fecha de consulta: 12 de octubre de 2017.
15. Guitou H.R., Nonti A., Baluk M.I., Ellinger A., Trazar M., Moglie J.J., (2017). Condiciones Genéticas. Síntomas y modo de herencia. Buenos Aires, INTA, 35 p. Disponible en: <http://www.angus.org.ar/docs/Cuadernillo-Defectos-Geneticos-2017.pdf> Fecha de consulta: 29 de marzo de 2019.
16. Hutt F.B. (1963). A note on six kinds of genetic hypotrichiosis in cattle. *Journal of Heredity*, 54 (4): 186-187.
17. INAC. Instituto Nacional De Carnes (2017). Principales indicadores y determinantes del consumo de carnes. Cierre 2017. Disponible en: <https://www.inac.uy/innovaportal/file/16190/1/informe-consumo-de-carnes-mercado-domestico---cierre-2017-vf.pdf> Fecha de consulta: 27 de mayo de 2019.
18. INAC. Instituto Nacional De Carnes (2019). Ingreso medio mensual de exportación. Disponible en: <https://www.inac.uy/innovaportal/file/9798/1/ingreso-promedio-mensual--exportacion-bovino-y-ovino.pdf> Fecha de consulta: 27 de mayo de 2019.
19. Jayasekara [Leipold H.W](#), [Cook J.E](#). (1979). [Pathological changes in congenital hypotrichosis in Hereford cattle](#). *Journal of Veterinary Medicine. Series A* 26:744-753.
20. Jolly R.D. (2002). Screening for genetic diseases in cattle. *Australian Veterinary Journal* 80:284-285
21. Jolly R.D., Windsor P.A (2010). Genetic diseases of cattle. En: Parkinson TJ, Vermunt JJ, Malmo J, (eds). *Diseases of Cattle in Australasia*. Wellington, VetLearn, pp 759–777.
22. Kelly L., Dutra F., Llambí S., Rivero R., Moraes J., Trenchi G., D'Agosto S., Peraza P., Ravagnolo O., Dalla Rizza, M. (2012). Diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias bovinas en el Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 48:3-11.
23. Leipold H.W., Dennis S.M. (1986). Congenital defects affecting bovine reproduction. En: Morrow DA, *Current Therapy in Theriogenology: Diagnosis, treatment and prevention of reproductive diseases in small and large animals*. 2ª ed, Philadelphia, Saunders, V2, pp.177-199.

24. Lloyd DH, Patel AP (2008). Estructura y funciones de la piel. En: Foster AP, Foil CS (eds). Manual de dermatología en pequeños animales y exóticos. Barcelona, Ediciones S, pp. 1-13.
25. Markey, A.D., Taylor J.F., Schnabel, R.D., McKay, S.D., McClure, M.C., Beever, J.E. (2010). A Deletion Mutation in Krt71 is Associated with Congenital Hypotrichosis in Hereford Cattle. Plant & Animal Genomes XVIII Conference, San Diego, Estados Unidos, 9-13 January 2010, Poster P 552.
26. Martínez Sigales J.M. (2016). Patología y Clínica bovina. Buenos Aires, Intermédica, 702 p.
27. Maxie G. (2015). Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6ª ed. St Louis, Elsevier, V2.
28. Mecklenburg L., Linek M., Tobin D.J. (2011). Pérdida de pelo en los animales domésticos. Buenos Aires, Inter-Médica, 248 p.
29. MGAP. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (2018). Anuario Estadístico Agropecuario. Disponible en : <http://www.mgap.gub.uy/unidad-organizativa/oficina-de-programacion-y-politica-agropecuaria/estadisticas-y-documentos/29-08>. Fecha de consulta: 23/5/19
30. Miller Jr, W. H., Griffin, C. E., Campbell, K. L. (2013). Muller and Kirk's small animal dermatology. 7ª ed. San Louis, Elsevier, 948 p.
31. Nesbitt G., Ackerman L. (2001). Dermatología Canina y Felina: diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires, Intermédica, 472 p.
32. University of Sydney. OMIA. Online Mendelian Inheritance in Animal. Disponible en: www.omia.org Fecha de consulta: 27 de mayo de 2019.
33. Radostits, O.M., Mayhew, I.G., Houston, D.M. (2002). Examen clínico veterinario y diagnóstico. Madrid, Harcourt, 771 p.
34. Rejas López J., Goicoa Valdevira A., Payo Puente P., Balazs Mayanz V., Rodríguez Faustino A.M. (2010). Manual de dermatología de animales de compañía. León, Universidad de León. Disponible en: <https://sites.google.com/site/manualdedermatologia/> Fecha de consulta: 29 de marzo de 2019.
35. Riet-Correa F., Rivero R., Odriozola E., Adrien M.L., Medeiros R.M., Schild A.L. (2013). Mycotoxicoses of ruminants and horses. Journal of Veterinary Diagnostic investigation 25(6):692-708.
36. Rodríguez Toro G. (2004). Glosario ilustrado de dermatología y dermatopatología. Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, 38 p.
37. Romero A. (2017). Genotipado para MSUD, Osteopetrosis y Sindactilia en Bovinos de carne de la región Este de Uruguay. Tesis de maestría. Facultad

de Veterinaria, Universidad de la República, 47 p.

38. Rose, R., Smith, J. E., Leipold, H. W. (1983). Role of Arginine-Converting-Enzyme in Hypotrichosis of Hereford Cattle. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 30(5):363-368.
39. Rose, R., Smith, J. E., Leipold, H. W. (1983). Increased Solubility of Hair from Hypotrichotic Hereford's. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 30(5), 363-368.
40. Scott, D.W. (2007). *Color Atlas of Farm Animal Dermatology*. Ames, Blackwell, 252 p.
41. Scott DW, Miller WH, editors (2011). *Equine dermatology*. 2^a ed. Missouri, Saunders Elsevier, 536 p.
42. Sepúlveda Saavedra J. (2012). *Texto atlas de histología. Biología celular y tisular*. España, McGraw-Hill, 402 p.
43. Trigo Tavera F.J. (2006). *Patología sistémica veterinaria*. 3^a ed. México, McGraw-Hill, 421 p.
44. Zachary JF, McGavin MD (2013). *Bases da Patologia em Veterinária*, 5^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 1323 p.

11. ANEXOS

Anexo 1

Extracción de ADN a partir de Sangre Entera

Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit Catalog Nos. D4068 & D4069

Procedimiento

1. 200 µl de la muestra, adicionar 200 µl de BIOFLUID Y CELL BUFFER (Rojo) más 20 µl proteinase K
 2. Mezclar con vortex de 10 a 15 segundos
 3. Incubar a 55°C por 10 minutos.
 4. Adicionar 420 µl de GENOMIC BINDING BUFFER
- Mezclar con vortex de 10 a 15 segundos
5. Transferir la mezcla a la columna previamente colocada en el tubo colector
 6. Centrifugar a 1200 x g por 1 minuto
 7. Cambiar la columna a un nuevo tubo colector y adicionar 400 µl de DNA Pre Wash Buffer
 8. Centrifugar a 12000 x g por un minuto
 9. Cambiar la columna a nuevo tubo colector y adicionar 700 µl de DNA Wash Buffer
 10. Centrifugar a 12000 x g por un minuto
 11. Eliminar el contenido del tubo colector, colocar nuevamente la columna en el tubo colector y adicionar 200 µl de DNA Wash Buffer
 12. Centrifugar a 1200 x g por 1 minuto
 13. Transferir la columna a un micro tubo estéril con tapa de 2 ml. Adicionar 80 µl de DNA Elution Buffer. Incubar a temperatura ambiente por 5 minutos
 14. Centrifugar a máxima velocidad por 2 minutos
 15. Identificar la muestra y guardar en freezer

Anexo 2

Pesos de 22 animales incluyendo el ternero problema con el promedio y desvío estándar.

Caravanas	Peso 4/05	Peso 6/10	Ganancia de peso
4525	122	251	129
4531	110	274	164
4533	125	235	110
4541	115	264	149
4547	95	229	134
4556	128	251	123
4557	72	195	123
4563	119	275	156
4569	111	226	115
4583	119	251	132
4588	89	247	158
4592	123	264	141
4526	142	254	112
4548	131	236	105
4559	131	252	121
4560	134	257	123
4564	136	220	84
4573	143	300	157
4581	146	259	113
4528	140	226	86
4567	98	201	103
Promedio	120,428571	246,047619	
Desvío estándar	19,3172758	24,7658559	