

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DESCRIPCIÓN OSTEOLÓGICA Y CITOGENÉTICA DE UN CASO DE
ARTROGRIPOSIS EN UN BOVINO HOLSTEIN FRIESIAN.**

por

**Br. Lucía GONCALVEZ
Br. Carla SANGIULIANO**

TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Higiene, Inspección,
control y tecnología de los alimentos.

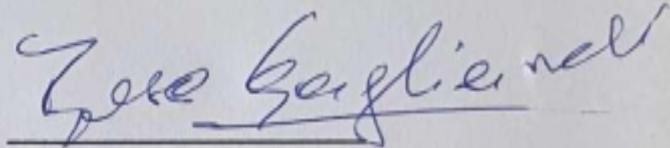
MODALIDAD: Caso Clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2022**

PÁGINA DE APROBACIÓN

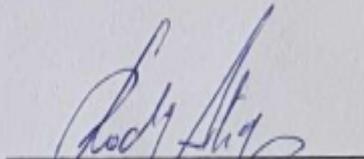
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:



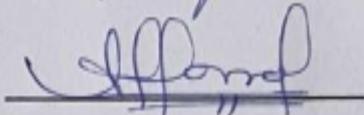
Dra. Rosa Gagliardi

Segundo miembro (Tutor):



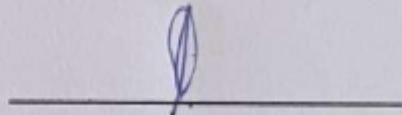
MSc. Dr. Rody Artigas

Tercer miembro:



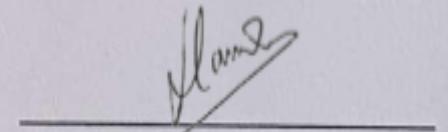
Dra. Ana Cecilia Corro

Cuarto miembro:



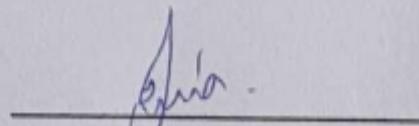
MSc. Dra. Noelia Vázquez

Quinto miembro

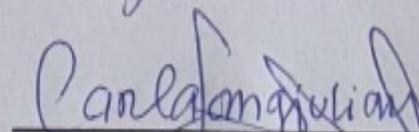

Phd. MSc. Dra. Silvia Llambi

Fecha:

Autores



Lucia Goncalvez



Carla Sangiuliano

AGRADECIMIENTOS

Lucia

A la Facultad de Veterinaria, por ser mi casa de estudios y brindarme las herramientas para poder salir al medio laboral.

A nuestros tutores Dr. Rody Artigas y Dra. Noelia Vázquez, por su apoyo, disposición y por guiarnos en todo momento de trabajo.

A la Dra. Silvia Llambí, por su fundamental apoyo en la realización del presente trabajo.

Al Dr. Carlos Morón, por cedernos el material sobre el cual realizamos la investigación.

A la Dra. Elena Cardozo, por aportar todos los datos clínicos que necesitábamos.

Al personal de biblioteca por responder cada interrogante tan amablemente siempre.

A mis amigos, por ser piezas invaluableles en mi vida.

A mí abuela Teresa, alegre compañera de todas horas.

Y a mi madre, por ser un pilar fundamental y mi ejemplo a seguir.

Carla

En primer lugar quisiera agradecerle a nuestro tutor Dr. Rody Artigas por su dedicación durante la elaboración de este trabajo aportando su conocimiento, calidez e infinita paciencia.

A nuestra co-tutora Dra. Noelia Vázquez por todos los aportes realizados en esta tesis, por su generosidad y tiempo.

A la Facultad de Veterinaria, por darme la oportunidad de formarme como profesional.

Al personal de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria por su apoyo permanente en cada búsqueda realizada y por facilitarnos el acceso al material.

A mi familia por su apoyo durante todo este proceso.

A mi abuela, motor y pilar fundamental de mi vida quien me enseñó la importancia de la dedicación y el trabajo.

A Daniel por su compañía incondicional en estos años.

Y por último a mis amigas y amigos por escucharme y aconsejarme cada vez que lo necesité.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMEN	8
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.2 Enfermedades congénitas	10
2. FRECUENCIA E INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y ESPECIES AFECTADAS	11
3. PRINCIPALES ENFERMEDADES CONGÉNITAS MUSCULOESQUELÉTICAS EN GANADO BOVINO	12
3.1 Sindactilia (OMIA 000963-9913)	12
3.2 Ectrodactilia y adactilia (OMIA 000324-9913 / OMIA 000012-9913)	13
3.3 Polidactilia (OMIA 000810-9913)	14
3.4 Hemimelia tibial (OMIA 001009-9913)	15
3.5 Peromelia (OMIA 000786-9913)	16
3.6 Tetradismelia (OMIA 002297-9913)	17
3.7 Amelia	17
3.8 Polimelia (OMIA 001226-9913)	18
3.9 Aracnodactilia Contractural (OMIA 001511-9913)	19
3.10 Aracnomelia (OMIA 001541-9913/ <i>MOCS1</i> -OMIA 000059-9913/ <i>SUOX</i>)	20
3.11 Condrodiasplasia	21
4. ARTROGRIPOSIS	22
4.1. Artrogriposis en Ovinos (OMIA 000069-9940-OMIA)	23
4.2. Artrogriposis en Caprinos (OMIA 000069-9925)	24
4.3. Artrogriposis en Suinos (OMIA 001465-9823)	24
4.4. Artrogriposis en Equinos (OMIA 000069-9796)	24
4.5. Artrogriposis en Humanos	25
4.6. Artrogriposis en Bovinos	26
4.6.1 Artrogriposis por deficiencia de Manganeseo	26

4.6.2. Artritis por consumo de Plantas Tóxicas	26
4.6.3. Artritis asociada a Agentes Infecciosos	27
a. Virus de Akabane.	27
b. Virus de Schmallenberg	27
c. Virus de AINO	27
d. Virus de la Diarrea Viral Bovina	28
c. Herpes Virus bovino	29
d. Virus de Lengua Azul	29
4.6.4. Artritis de origen genético (OMIA 001978-9913)	29
a. Artritis Múltiple Congénita	29
b. Artritis Distal tipo 1B	30
c. Síndrome de Artritis Letal	30
d. Síndrome de Artritis y Palatosquisis	31
4.6.5. Hallazgos patológicos	31
5. OBJETIVOS	33
5.1 Objetivo general:	33
5.2 Objetivos específicos:	33
6. MATERIALES Y MÉTODOS	34
6.1 Animales:	34
5.2 Análisis citogenético:	35
5.3 Análisis estadístico:	35
5.4 Estudios anatómicos:	36
6. RESULTADOS	37
6.1 Descripción Anatómica	37
6.2. Análisis Citogenético	43
7. DISCUSIÓN	45
7.1 Hallazgos en la Necropsia	46
7.2 Hallazgos en el Estudio Citogenético	49
8. CONCLUSIÓN	51
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sindactilia en miembros torácicos.....	13
Figura 2. Vista lateral de casco afectado por ectrodactilia.....	14
Figura 3. Polidactilia en un ternero Hereford.....	15
Figura 4. Ternero de raza Shorthorn con cuadro de hemimelia tibial.....	16
Figura 5. Ternero Holstein Friesian con Tetradismelia.....	17
Figura 6. Ternero macho con amelia bilateral de miembros torácicos.....	18
Figura 7. Ternera Simmental con cuadro de polimelia.....	19
Figura 8. Aracnodactilia Contractural.....	20
Figura 9. Arachnomelia en ternero Simmental.....	21
Figura 10. Artrogriposis en Ovino.....	23
Figura 11. Amioplastia en niño.....	25
Figura 12. Ternero Red Danish con cuadro de Artrogriposis múltiple congénita.....	29
Figura 13. Ternera artrogripótica en estación.....	34
Figura 14. Principales alteraciones en cráneo.....	37
Figura 15. Principales alteraciones en hueso occipital.....	38
Figura 16. Vista caudal del atlas de ternera con artrogriposis.....	38
Figura 17. Vista craneodorsal del axis de ternera con artrogriposis.....	39
Figura 18. Cavidad glenoidea afectada.....	39
Figura 19. Vista dorsal del carpo derecho de ternera con artrogriposis.....	40
Figura 20. Principales alteraciones a nivel de la rótula.....	40
Figura 21. Fémur de ternera con artrogriposis.....	41
Figura 22. Hueso coxal de ternera con artrogriposis.....	42
Figura 23. Alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales de los animales estudiados.....	43
Figura 24. Distribución de las fracturas en el cromosoma X.....	44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Alteraciones cromosómicas detectadas en los terneros estudiados.....	44
---	----

RESUMEN

El presente trabajo expone el caso de una ternera de raza Holstein Friesian de 6 meses de edad que presentó un defecto congénito. El mismo se caracterizó por contractura y deformación articular bilateral simétrica a nivel del carpo, por lo que se consideró un cuadro compatible con artrogriposis. La artrogriposis responde a agentes exógenos, endógenos o multifactoriales; determinar su causa comprende un gran desafío y no siempre es alcanzable. Para esta tesis se planteó como objetivo realizar la descripción macroscópica del fenotipo del animal, con énfasis en las alteraciones a nivel osteológico, así como la descripción de su cariotipo. Además de las malformaciones a nivel del carpo se observó incongruencia mandibulo-maxilar y cambios en las principales estructuras sinoviales, donde se encontraron zonas de erosión en el cartílago articular, así como alteraciones en el hueso subcondral subyacente, lo que indicó diferentes niveles de osteoartritis. En el estudio citogenético del animal afectado se observó un aumento de fragilidad cromosómica principalmente en el brazo q del cromosoma X. Alteraciones que no fueron encontradas en las dos terneras control fenotípicamente normales de la misma edad y sexo. Varias alteraciones cromosómicas, incluyendo similares a las comunicadas en este estudio, fueron observadas en otros defectos congénitos a nivel de las extremidades, descritas tanto en humanos como en bovinos. Las lesiones anatómicas observadas en este caso posiblemente respondan a la distribución de las cargas corporales, dando erosión del cartílago y hueso subcondral en las principales articulaciones. En función de la bibliografía disponible y de los hallazgos citogenéticos de este caso, las alteraciones cromosómicas detectadas podrían estar relacionados con el cuadro patológico. En esta situación debería considerarse el estudio citogenético de los animales con cuadros similares.

SUMMARY

This thesis work exposes the case of a 6-month-old Holstein Friesian calf that presented a congenital defect. It was characterized by contracture and symmetrical bilateral joint deformation at the level of the carpus, compatible with arthrogryposis. Arthrogryposis responds to exogenous, endogenous, or multifactorial agents; determining its cause is very challenging and not always achievable. The objective of this thesis was to carry out the macroscopic description of the animal's phenotype, with emphasis on osteological alterations, as well as the description of its karyotype. In addition to malformations at the carpal level, mandibular-maxillary incongruity and changes in the main synovial structures were demonstrated, where areas of erosion were found in the articular cartilage, as well as alterations in the underlying subchondral bone, which indicated different levels of osteoarthritis. In the cytogenetic study of the affected animal, an increase in chromosomal fragility was observed, mainly in the q arm of the X chromosome. Alterations that were not found in the two phenotypically normal control calves of the same age and sex. Several chromosomal abnormalities, including those similar to those reported in this study, were observed in other congenital limbs defects, described in both humans and cattle. The anatomical lesions observed in this case possibly respond to the distribution of body loads, causing erosion of the cartilage and subchondral bone in the main joints. Based on the available literature and the cytogenetic findings in this case, the chromosomal abnormalities detected could be related to the pathology. In this situation, the cytogenetic study of animals with similar symptoms should be considered.

1. INTRODUCCIÓN

1.2 ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Una enfermedad congénita se define como una alteración en la estructura o en la función a cualquier nivel de organización del cuerpo de un animal, ya sea afectando un sistema completo o parte de él, presentándose al momento del nacimiento. Pueden observarse en todas las especies animales, aunque naturalmente, se vuelve más frecuente a medida que se avanza en la escala zoológica y la complejidad de los organismos (Ahmady y Lisey, 2009). Son el resultado de la intervención de factores genéticos, ambientales, o bien de una combinación entre ambos, denominándose multifactoriales. (Ahmady y Lisey, 2009; Llambí y Arruga, 2018).

Las causas endógenas, que incluyen las genéticas y epigenéticas, responden a diferentes alteraciones a nivel del genoma nuclear, mitocondrial o a nivel de los cromosomas. Cuando el defecto se presenta a nivel de los genes, puede ser debido a mutaciones puntuales no sinónimas, e incluso a inserciones y deleciones que afectan a un gen en concreto. Aunque también se reconocen defectos genéticos severos, que se asocian a diversas alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales (Arroyo, 2007; Leipold, Dennis y Huston, 1972a).

Las mutaciones de células somáticas se deben a una alteración que puede verse únicamente en un grupo celular y afectar, consecuentemente a un tejido u órgano. Sin embargo, cuando las alteraciones afectan a las células germinales no solo se observará una alteración genética, sino que también esta será hereditaria, transmitiéndose de generación en generación (Llambí y Arruga, 2018).

Los genes que acarrean consigo anomalías congénitas presentan comúnmente un mecanismo de herencia recesiva, aunque con menos frecuencia existen casos que se producen bajo la forma de dominancia completa. Para que un alelo recesivo se exprese, necesariamente los animales deben ser homocigotos (**aa**), lo que implica que ambos padres deben ser portadores para que el animal manifieste el defecto al momento del nacimiento (Arroyo, 2007).

Si se logra identificar fenotípicamente el defecto recesivo en la descendencia, la conclusión a la que se puede llegar es que la frecuencia de ese alelo está en gran proporción en la población. Por lo tanto, toda medida que se utilice para mitigar el problema será aplicada de manera tardía, aumentando su dificultad de implementación y disminuyendo su efectividad (Dutra, 2016; Gentile y Testoni, 2006; Marrube, Pinto, Robledo y Rozan, 2005).

Con el avance en materia de las biotecnologías de la reproducción (como la inseminación artificial), la utilización de material genético proveniente de unos pocos reproductores de élite ha permitido mejorar ciertas características de interés pecuario, esto ha producido un aumento de la endogamia, que tiende a aumentar la homocigosis e incrementa el riesgo de unión de dos alelos recesivos

letales, además de disminuir la performance reproductiva de las hembras (aumento de la mortalidad embrionaria, abortos, entre otros) (Gentile y Testoni, 2006).

En el pasado, los defectos congénitos eran considerados problemas regionales, puesto que el intercambio de material genético no estaba ligado a las ventajas de la globalización, con lo que se cuenta actualmente. En nuestros días la barrera geográfica no es un impedimento, y es por ello que las anomalías hereditarias se han transformado en un problema internacional. Esto se suma a una pobre vigilancia epidemiológica en el inicio de la propagación del alelo deletéreo, donde no son reportadas desde los establecimientos al médico veterinario o laboratorios de diagnóstico (Dutra, 2016; Gentile y Testoni, 2006).

Por otra parte, las causas ambientales son aquellas que escapan a las genéticas y su origen se encuentra en el ambiente (Leipold et al., 1972a), donde el correcto desarrollo embrionario se ve afectado por la acción de teratógenos (Rojas, Bárcenas y García, 2016). Un agente teratógeno se define como cualquier elemento físico, químico o biológico que actúa sobre el individuo durante la gestación (Giannitti, Diab, Campero, Borches, y Quartucci, 2008). El espectro de agentes teratógenos es muy amplio, la radiación (nuclear, UV, rayos X), los aumentos de temperatura, condiciones de hipoxia, traumatismos, disturbios nutricionales, pesticidas, drogas (benzimidazoles), plantas tóxicas (género *Lupino*, *Veratrum*, entre otras) y los agentes virales son los que presentan mayor impacto en la frecuencia de aparición de malformaciones (Leipold et al., 1972; Llambí y Arruga, 2018; Rojas y Walker, 2012).

La susceptibilidad a los teratógenos depende de la constitución genética del individuo en desarrollo, ya que no todas las especies ni razas se ven afectadas de la misma forma, además de la interacción del agente con el propio genotipo del animal (causa multifactorial) (Llambí y Arruga, 2018). La dosis de exposición es otro factor a considerar, ya que puede no tener efecto hasta producir la letalidad del individuo en estado embrionario. Se debe tener en cuenta que también se pueden sumar los efectos de otros agentes teratogénicos (Rojas y Walker, 2012). La etapa del desarrollo en la cual el individuo es especialmente susceptible a los teratógenos es el primer tercio de la preñez, durante la organogénesis (etapa donde se forman la mayoría de órganos y sistemas) (Ahmady y Lisey, 2009; Llambí y Arruga, 2018; Macêdo et al., 2011; Rojas y Walker, 2012).

2. FRECUENCIA E INCIDENCIA DE LAS ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y ESPECIES AFECTADAS

Las alteraciones congénitas tienen una presentación fenotípica muy variable, algunas son de fácil observación, mientras que otras solo se detectan al momento de la necropsia, presentando un desafío para determinar o estimar su frecuencia. Su presentación depende de varios factores, que van desde la raza del animal,

localización geográfica e incluso las condiciones meteorológicas que suceden en esa estación y año (Leipold et al., 1972a).

La prevalencia de las anomalías congénitas se calcula teniendo en cuenta el número de terneros anómalos observados sobre el total de terneros nacidos vivos o muertos. Los resultados de estas observaciones no contemplan aquellas gestaciones de fetos que no llegan a término, sean mortinatos, abortos, mortalidad embrionaria, etc., y por esta razón muchas veces el resultado de la incidencia real de las anomalías presentes en los neonatos representaría un porcentaje menor (Dutra, 2016; Rousseaux y Ribble, 1988).

De acuerdo a un estudio realizado por Priester, Glass y Waggoner (1970) entre 1964 y 1969 se obtuvieron datos sobre 137.717 animales, en diez clínicas veterinarias de EE.UU y Canadá , donde se identificó la presencia de anomalías congénitas en 6455 animales. Se concluyó que, la incidencia de defectos congénitos al nacimiento en especies domésticas (canino, felino, bovino y equino) oscilaba entre el 1,2- 5,9%, sin tomar en cuenta los abortos. Los defectos congénitos más observados en el ganado bovino fueron la hernia umbilical, defectos del pene y el prepucio, la hidrocefalia y los tendones contraídos; en equinos: criptorquidia, hernia umbilical, tendones contraídos y dislocación de la rótula; en suinos: la hernia inguinal, criptorquidia, hernia umbilical y atresia anal; y en caninos: defectos oculares, dislocación de la rótula y criptorquidia (Priester et al., 1970). De acuerdo a otros estudios, las enfermedades congénitas en bovinos presentan una prevalencia que se encuentra entre el 0,5% y el 3%, incluyendo a todas las razas (Leipold et al., 1972a).

3. PRINCIPALES ENFERMEDADES CONGÉNITAS MUSCULOESQUELÉTICAS EN GANADO BOVINO

Los defectos congénitos del sistema músculo esquelético en bovinos aparecen con frecuencia dentro de la producción ganadera y muchos de ellos tienen importancia económica. Se clasifican como defectos únicos o múltiples, de presentación aislada (con una localización en el cuerpo específica) o asociados a otras malformaciones en otros aparatos o sistemas (Greene, Leipold, y Huston, 1974; Leipold, Hiraga y Dennis 1993).

A continuación, describiremos brevemente los principales defectos congénitos que afectan el esqueleto apendicular de los bovinos:

3.1 Sindactilia (OMIA 000963-9913)

Se refiere a la no división o fusión de las falanges (Leipold et al., 1993), durante muchos años se trató de uno de los defectos congénitos más comunes en el ganado americano (Barr, 1981). Si bien se lo reportó en varias razas (Angus, Chianina y Simmental) (Leipold et al., 1993), es en el ganado Holstein-Friesian en el que presenta mayor trascendencia económica (Leipold, Dennis y Huston, 1973). Se

ha observado que este defecto presenta un patrón de herencia autosómica recesiva con penetrancia incompleta y expresividad variable (Johnson, Leipold, Snider y Backer, 1980). En las razas Holstein Friesian, Aberdeen Angus y Simmental se ha demostrado que mutaciones en el gen *LRP4* (proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad) son las efectoras del fenotipo (Drögemüller et al., 2007; Duchesne et al., 2006; Johnson, Steffen, Lynch y Herz, 2006;).

En la sindactilia se fusionan con mayor frecuencia las falanges III y IV (Leipold, Hiraga y Dennis 1993), siendo el miembro torácico derecho el más afectado (Guffy y Leipold, 1977; Leipold et al., 1993). Habitualmente los terneros se presentan con un solo dedo, cuyo casco tiene forma de cono invertido, truncado y comprimido lateralmente por ambos lados (Fig.1) (Leipold et al., 1973). Como consecuencia, los animales claudican y presentan resistencia para caminar y pastar, disminuyendo su vida útil y su capacidad de supervivencia. A menudo se produce la muerte a edad temprana asociada a un cuadro de estrés térmico, considerado como un defecto funcional asociado a la adaptación al calor, principalmente durante verano (Leipold, Ojo y Huston, 1974).

Otras especies como ovejas (Dennis y Leipold, 1970), cerdos (Leipold y Dennis, 1972), perros (Macrì et al., 2013), gatos (Towle, Blevins, Tuer y Breur, 2007), pollos (Hollander y Brumbaugh, 1969) y el humano pueden padecer esta condición (Barr, 1981).



Figura 1. Sindactilia en miembros torácicos. Presentación de un cuadro de sindactilia en ternero Holstein, con su estudio radiográfico correspondiente (Drögemüller et al, 2007).

3.2 Ectrodactilia y adactilia (OMIA 000324-9913 / OMIA 000012-9913)

La ectrodactilia y la adactilia se pueden definir como la ausencia parcial o completa de las estructuras óseas a nivel de carpo/tarso hacia distal. Es una malformación rara que se ha observado en bovinos de ambos sexos y en las razas Aberdeen Angus y Hereford (Leipold et al., 1993), así como en ovinos (Ramadan, 1993). La etiología no es del todo clara, presenta cierta similitud en su presentación externa a la sindactilia (Fig. 2), de la cual se la diferencia fácilmente a través de estudios radiográficos y por el análisis postmortem que demuestran las diferencias

osteológicas entre una y otra enfermedad (Leipold, Huston, Guffy y Dennis, 1969; Leipold, Cates y Howell 1970).



Figura 2. Vista lateral de casco afectado por ectrodactilia. Miembro torácico gravemente alterado en ternero Aberdeen Angus de 7 meses (Leipold et al., 1969).

3.3 Polidactilia (OMIA 000810-9913)

La polidactilia o polidactilia pre-axial es el incremento en el número de dedos que corresponden a esa especie (Fig. 3). Es un defecto congénito de presentación muy frecuente tanto en humanos como en otras especies animales (Lauvergne, 1962). Puede aparecer en una o más extremidades, siendo los miembros torácicos los más afectados (Johnson et al., 1981; Leipold et al., 1993).

Su presentación posee diferentes grados de expresión, donde se genera un desarrollo anormal de los metacarpianos o metatarsianos rudimentarios principalmente (Browning, Hayes y Lear, 2020). En el bovino si bien el modo de herencia no está bien determinado (Johnson et al, 1981) es considerado multifactorial (OMIA, 2022). Dentro de las razas de ganado que pueden sufrir dicho defecto, se incluyen la Simmental (Johnson et al., 1981), Holstein-Friesian (Bähr, Wittenberg y Distl, 2003) Normando (Lauvergne, 1978), Hereford (Morrill, 1945; Leipold, Dennis y Huston,1972), Swedish Red (Johnson et al., 1981) y Dexter (Browning, Hayes y Lear, 2020). En la raza Hereford se lo asocia a otros defectos congénitos craneofaciales como el paladar hendido (Leipold et al.,1972b).



Figura 3. Polidactilia en un ternero Hereford. Cascos con desarrollo de dígitos laterales en una vista plantar de ambos miembros pelvianos (Leipold et al., 1972b).

En caninos se ha demostrado que se origina a partir de fallas en la regulación a nivel del gen *SHH* (Sonic Hedgehog) generando la formación de dedos adicionales. La correcta expresión del gen *SHH* es necesaria para un adecuado desarrollo tanto de extremidades torácicas como pelvianas (Park, Kang, Subedi, Ha, y Park, 2008). Otra causa genética está relacionada a una mutación en el gen *ALX4* (*aristaless-like 4*), observándose en perros de la raza Montaña de los Pirineos (Fondon y Garner, 2004).

En gatos y pollos ocurre una situación similar a lo que sucede en los caninos, donde la mutación aparece en un potenciador denominado ZRS ubicado en el gen *LMBR1* cercano al gen *SHH*, como consecuencia afecta su expresión generando la polidactilia (Dorshorst, Okimoto y Ashwell, 2008; Lettice, Hill, Devenney y Hill, 2008). Los pollos pueden evidenciar el fenotipo mediante un dígito de más en una o ambas patas y/o en las alas o tener uno de los dedos más largo de lo normal (Robb, Gitter, Cheng y Delany, 2011). En estas tres especies el modo de herencia es autosómico dominante (OMIA, 2022).

3.4 Hemimelia tibial (OMIA 001009-9913)

El término hemimelia tibial describe un defecto congénito letal en terneros donde los animales afectados presentan múltiples deformidades en el sistema esquelético (Leipold et al., 1993; Whitlock, Kaiser y Maxwell, 2008). Los animales nacen muertos o mueren unas pocas horas después de su nacimiento (Leipold, Saperstein, Swanson, Guffy y Schalles, 1977).

Las tibias son las estructuras más afectadas, aunque el grado del defecto es variable. Se las pueden encontrar desde acortadas y mal formadas hasta ausentes en los casos más extremos (Young, 1951). Otros sistemas pueden aparecer comprometidos, presentando defectos como agenesia bilateral de las rótulas, la no unión de la sínfisis pélvica, hernia abdominal (Fig. 4), criptorquidia bilateral en machos, inadecuado desarrollo del conducto de Müller en las hembras, hirsutismo,

craneosquisis, fracaso en el cierre del tubo neural (desencadenando meningocele, hidrocefalia interna) entre otros (Leipold et al., 1977).

La hemimelia tibial fue descrita por primera vez en el ganado Galloway en Escocia en 1951 (Young, 1951), aunque se la ha diagnosticado también en la raza Shorthorn (Lapointe, Lachance y Steffen, 2000) y Bunjai (Salako, Abdullahi, 1982). En las tres razas la causa de este cuadro es hereditaria, determinada por un gen autosómico recesivo (Lapointe et al., 2000).

Dentro la de la raza Galloway la mutación que produce la enfermedad es una duplicación de 20 pb en el exón 2 del gen *ALX4* (aristaless-like homeobox 4)., del cráneo que su mutación explicaría el fenotipo (Brenig, Schütz, Hardt, Scheuermann, y Freick, 2015). En la raza Shorthorn es causado por la delección de 45,694 bp incluido el exón 1 del gen *ALX4* (Beever y Marron, 2012).



Figura. 4 Ternero de raza Shorthorn con cuadro de hemimelia tibial. Ambos miembros pelvianos presentaban rotación de su eje, a nivel de línea media una importante hernia abdominal como otro defecto congénito asociado de presentación frecuente (Whitlock et al., 2008).

3.5 Peromelia (OMIA 000786-9913)

En este defecto congénito descrito por primera vez en bovinos de raza Pardo Suizo, el animal presentaba en el miembro pelviano izquierdo ausencia e inadecuado desarrollo de las diferentes estructuras óseas, el tamaño de la extremidad se encontraba muy disminuido, mutilado y se observaba una rotación hacia medial sobre su propio eje. Se la debe diferenciar de la ectrodactilia y de la adactilia, ya que en la Peromelia existen más estructuras afectadas además de las falanges de uno o más miembros. En cuanto a su causa no está del todo clara, se realizaron estudios citogenéticos que no revelaron ninguna alteración numérica o

estructural, incluyendo roturas que indiquen inestabilidad cromosómica. No se descartan posibles efectos teratogénicos virales (Hofstetter, Pieńkowska, Von Rotz y Drögemüller, 2019).

3.6 Tetradismelia (OMIA 002297-9913)

La tetradismelia es considerada una anomalía de causa hereditaria de transmisión autosómica recesiva, letal y rara en el ganado bovino (Becker, Weikard, Schulze, Wohlsein y Kühn, 2020), observada en terneros de raza Holstein Friesian (Kühn, Weikard, Panicke, y Schwerin, 1998). También existen reportados casos de tetradismelia en pollos (Prahlađ, Skala, Jones y Briles, 1979) y en humanos (Manouvrie, Holder y Lyonnet, 1999).

La enfermedad se caracteriza por una reducción severa de todos los elementos que componen las cuatro extremidades hacia distal de la escápula y la cintura pélvica (Fig. 5) (Kühn, Weikard, Panicke y Schwerin, 2002). A nivel de los miembros pelvianos se ha comunicado ausencia de desarrollo de los acetábulos, existencia de estructuras irregulares de tejido mixto (cartilaginoso y óseo), y musculatura desorganizada (Becker et al., 2020).

La causa es una delección de 50kb que afecta al gen *RSPO2* (R-spondin 2) que codifica para una proteína ligando en la vía de señalización de proteínas WNT, quien participa en el desarrollo del patrón dorso/ventral de los miembros y en el control de la resorción y formación ósea (Becker et al., 2020).



Figura 5. Ternero Holstein Friesian con Tetradismelia. A sus 270 días aproximados de gestación presentó un fenotipo característico de tetradismelia (Becker et al., 2020).

3.7 Amelia

Esta malformación consiste en la ausencia total de uno o varios miembros (Fig. 6), de aparición poco frecuente en terneros recién nacidos (Kokila, Gopal, Prabhu y Mayilkumar, 2014). Se ha descrito en la raza Holstein-Friesian, aunque su origen no está del todo claro. Se asocia a cuadros de inestabilidad cromosómica (tendencia de los cromosomas a romperse), particularmente en el sitio frágil Xq2.4

del cromosoma X (Szczerbal et al., 2006). Generalmente este defecto congénito ocurre de forma aislada, aunque existen registros de la asociación de amelia en miembro torácico izquierdo en conjunto a *Schistosomus reflexus* y artrogriposis en un bovino mestizo (Singh, Dhindsa, Singh y Singh, 2018).

En los humanos se han observado múltiples alteraciones cromosómicas relacionadas a malformaciones de los miembros. En casos de amelia se ha identificado una trisomía del cromosoma 8 en condición de mosaico (Gotze, Krebs, Stumm, Wieacker, y Allhoff, 1999), así como la presencia de un cromosoma 4 en anillo (Hou y Wang, 1996) o monosomías autosómicas (Pawlowitzki, Cenani y Frischbie, 1973).



Figura 6. Ternero macho con amelia bilateral de miembros torácicos (Szczerbal et al., 2006).

3.8 Polimelia (OMIA 001226-9913)

Denominado también como extremidades ectópicas supernumerarias (Fig. 7), se lo define como la presencia de uno o más miembros accesorios anexados a diferentes regiones corporales sin funcionalidad. De acuerdo a su ubicación se clasifican en notomelia (región dorsal), toracomelia (tórax), cefalomelia (cabeza) y pigomelia (pelvis) (Montes, Espitia y Manrique, 2012; Neupane et al., 2017; Morath-Huss et al., 2019).

El origen de este defecto no es del todo claro, se debe tener en cuenta tanto factores genéticos como ambientales, se estima que 5% pertenecen a anomalías cromosómicas, 5 al 10% factores ambientales y aproximadamente 70% factores desconocidos (Hirsbrunner, Keller y Dolf, 2002). La inestabilidad cromosómica en vacas Holstein-Friesian (Nowaka et al., 2007), el desarrollo parcial de gemelos unidos o en el ganado Angus debido a la herencia de mutaciones en el gen *NHL* que codifica a la proteína NHLRC2 serían las responsables de la polimelia

denominándose duplicación del desarrollo (DD) (Kim et al., 2001; Neupane et al., 2017).

Algunos autores asocian a la polimelia con factores teratogénicos (Montes et al., 2012), la senescencia ovular, fragmentación del óvulo, deficiencias nutricionales, inadecuada irrigación sanguínea, vitamina A como agente teratógeno (que se pudo demostrar en renacuajos) (Mahapatra, Mohanty-Hejmadi y Dutta, 2001; Mahomoud, Mobarak, Farghaly, 2006).

Los animales afectados de polimelia durante el examen clínico presentan parámetros fisiológicos dentro de los rangos normales (Montes et al., 2012) y muchas veces se lo asocia con otras anomalías como la polidactilia (Murondoti y Busayi, 2001). Este defecto congénito se ha informado en diferentes razas de ganado, tales como cruza Hereford (Johnston, 1985), Holstein-Friesian (Hirsbrunner et al., 2002), Aberdeen Angus (Denholm y Martin, 2011), Brahman (Montes et al., 2012), ganado nativo coreano (Kim et al., 2001) y Simmental (Morath-Huss et al., 2019).

La Polimelia se ha detectado en otras especies como perros (Varshney, Pachauri, Prakash y Singh, 1989), pollos (Anderson, Langheinrich, y McCaskey, 1985), ovejas (Hereć, Milart y Jastrzebski, 1986) y en gavilanes de Swainson (Rogers, Mete, McMillin y Shinn, 2015).



Figura 7. Ternera Simmental con cuadro de polimelia. Animal de 4 meses, presentó dos extremidades accesorias de tipo notomelica con origen a nivel superior de la escápula izquierda, la columna torácica se acompañaba de lordosis y escoliosis (Morath-Huss et al., 2019).

3.9 Aracnodactilia Contractural (OMIA 001511-9913)

Denominado Fawn calf syndrome, o Síndrome de la cría leonada en español, es un síndrome hereditario no letal que afecta a terneros de la raza Aberdeen Angus (Windsor, Kesselby y Finnie, 2011). Se caracteriza por miembros con huesos excesivamente largos, acompañadas de contracturas congénitas en la columna, con cuadros de cifosis y en algunos casos escoliosis. En las articulaciones de los miembros existe contractura congénita, principalmente en los posteriores e hiperextensión congénita de la región distal principalmente en la articulación del menudillo, además de poco desarrollo muscular y del tejido conectivo provocando una disminución de la elasticidad (Denholm, 2010; Tammen et al., 2011; Windsor et al., 2011).

La aracnodactilia es un diferencial de artrogriposis múltiple que también afecta a los terneros Aberdeen Angus. El caso en su máxima expresión fenotípica se observa de mejor manera en las primeras horas de vida ya que las contracturas se van resolviendo a medida que transcurre el tiempo desde el nacimiento (Fig. 8). La mala conformación desencadena tempranamente la aparición de enfermedad degenerativa articular, lo que conduce a un descarte temprano de los ejemplares con pérdidas económicas (Windsor et al., 2011).

La mutación causal de esta anomalía corresponde a una deleción de 58 kb que afecta al gen *ADAMTSL3* en el cromosoma 21 (Denholm et al., 2014) y su mecanismo de herencia es autosómica recesiva (Denholm, 2010).



Figura 8. Aracnodactilia Contractural. Ternero Aberdeen Angus, con marcada contractura en miembros pelvianos (Windsor et al., 2011).

3.10 Aracnomelia (OMIA 001541-9913/ *MOCS1* -OMIA 000059-9913/ *SUOX*)

Es un síndrome congénito de carácter genético de herencia autosómica recesiva con penetrancia completa (König, Gaillard, Chavaz, Hunziker, y Tontis,

1987) y letal. Los terneros afectados presentan defectos a nivel craneofacial, columna vertebral y de extremidades, estas últimas adoptan una conformación que le otorga la apariencia de araña tan característica (Testoni y Gentile, 2004; Gentile y Testoni 2006).

En la especie bovina se describió en las razas Simmental (Rieck y Schade, 1975), Fleckvieh (Seichter, Russ, Förster y Medugorac, 2011) y Brown Swiss (Drögemüller et al., 2009). Las deformidades en cabeza más frecuentes son braquignatia inferior y en extremidades dolicoostenomelia ósea, los miembros pelvianos presentan alteraciones angulares, fragilidad ósea que desencadena fracturas principalmente durante el parto y atrofia muscular (Fig. 9) (Gentile y Testoni, 2006).

En ganado Simmental la mutación se encuentra en el cromosoma BTA 23, más específicamente una delección de 2 pb dentro del gen MOCS1 (cofactor de molibdeno bovino). Este gen codifica dos péptidos MOCS1A y MOCS1B, vinculados en la síntesis del cofactor de molibdeno (Moco), afectando el hueso en desarrollo (Buitkamp, Semmer y Götz, 2011).

La causa del síndrome en la raza Pardo Suiza se localiza en el cromosoma bovino (BTA) 5 (Drögemüller et al., 2009), y su origen se debe a una mutación donde se genera una inserción de 1pb en el exón 4 del gen *SUOX* (sulfito oxidasa) (Drögemüller et al., 2010).



Figura 9. Arachnomelia en ternero Simmental. Presentando los hallazgos patológicos típicos como la dolicoostenomelia, convexidad del hueso frontal y cifosis (Buitkamp et al., 2008).

3.11 Condrodisplasia

En el enanismo condrodisplásico los animales afectados presentan diferentes grados de severidad, puede ir desde letal a incluso ser viable. La mutación de los genes involucrados en la condrogénesis son los principales responsables de este

cuadro. Se comprometen los mecanismos de osificación endocondral, que generan como consecuencia disturbios en el desarrollo óseo (Gentile y Testoni 2006). Característicamente los animales afectados presentan patas cortas, una cabeza grande y redonda, paladar hendido, nariz corta, hidrocefalia y crecimiento óseo alterado (Leipold et al., 1993).

Se han descrito varios tipos de enanismo en terneros, algunos de estos son:

a) La condrodisplasia en el ganado Japanese Black y Tyrolean Grey (OMIA 002540-9913) a raíz de una delección de 2 pb en el gen *EVC2* (Ellis van Creveld 2), localizado en BTA6. El mecanismo de herencia es autosómica recesiva (Murgiano et al., 2014; Takami et al., 2002).

b) El enanismo en el ganado Holstein Friesian (OMIA 001703-9913) producto de la mutación c.2408G>T en el gen *FGFR3* en el cromosoma 6 (Drögemüller, Starke, Schmidbauer y Wohlsein, 2006). *FGFR3* es un gen regulador del desarrollo óseo con un rol fundamental en el crecimiento longitudinal de los huesos. El mecanismo de herencia es autosómica dominante (Häfliger, Letko, Murgiano y Drögemüller, 2020).

c) Condrodisplasia de la raza Belgian Blue (OMIA 001686-9913), a causa de una mutación en el gen *RNF11*, particularmente un cambio A>G en el sitio de splicing del gen. El mecanismo de herencia es autosómica recesiva (Sartelet et al., 2012).

d) Enanismo bulldog (OMIA 001271-9913) se documentó en el ganado Dexter en el siglo XIX (Curran, 1990). Se debe a la inserción de 4 pb en la región codificante del gen *ACAN* (aggrecan). Presenta una herencia dominante incompleta, observando en los animales heterocigotos un cuadro leve de enanismo, mientras que los animales homocigotos muestran un cuadro desproporcionado extremo y generalmente mueren durante la gestación (Cavanagh et al., 2007).

4. ARTROGRIPOSIS

Artrogriposis proviene del griego “arthro”, articulación y “gryp”, curvado, su acepción etimológica se traduce como articulación curvada o en gancho (Hernández et al., 2015). Es una enfermedad congénita, que afecta al sistema músculo-esquelético (Keeler, James, Shupe y Van Kampen, 1977) y se evidencia en el animal al momento del nacimiento (Leipold et al., 1993).

Se define como la contracción congénita permanente de las articulaciones, principalmente a nivel de los miembros, tanto en flexión como en extensión, los terneros afectados presentan varios grados de rigidez provocando desalineación articular (Nawrot, Howell y Leipold, 1980), también se observa displasia muscular y rotación de la extremidad afectada (lateral o medial) (Keeler et al., 1977), esto

genera cambios en la postura y en la función normal de las estructuras articulares (Van Huffel y De Moor, 1987).

La artrogriposis puede observarse en un solo miembro, en ambos miembros torácicos o pélvicos, e incluso en las cuatro extremidades en cuadros más extremos. Los miembros torácicos y las articulaciones distales son las más afectadas (Leipold et al., 1993). Pueden aparecer como una única lesión o encontrarse asociada con otros defectos, siendo parte de un síndrome congénito (Leipold et al., 1970). Las malformaciones asociadas pueden ser paladar hendido, hidrocefalia, hidranencefalia, escoliosis, cifosis, tortícolis, espina bífida (Nawrot et al., 1980), hipertrofia articular como los principales (Ramírez et al., 2017).

Todas las estructuras que conforman una articulación requieren para su correcto desarrollo y función de movimiento un sistema nervioso central y periférico funcional en el periodo intrauterino (Hall, 2014). De modo que afecciones a nivel nervioso podrían ser la causa original de muchos tipos de artrogriposis, que puede presentarse en varias especies animales y con orígenes muy variados.

4.1. Artrogriposis en Ovinos (OMIA 000069-9940-OMIA)

En ovinos existen varios agentes causales de este defecto. La infección intrauterina con el virus Cache Valley o el virus de Akabane generan diversas alteraciones a nivel del sistema nerviosos central y una miositis grave característica, que desencadena un importante deterioro de las estructuras musculoesqueléticas (Edwards, Livingston, Chung y Collisson, 1989).

En cuanto a causas genéticas, en el año 1997 se describió en un rebaño irlandés de raza Suffolk el nacimiento de corderos con artrogriposis en miembros torácicos (Fig. 10), determinando un modo de herencia autosómica recesiva (Doherty et al., 2000), e identificando una región candidata a dicha malformación en el extremo distal de *OAR5* (Murphy et al., 2007).

Tejedor et al (2010) describen un cuadro denominado artrogriposis hereditaria ovina múltiple congénita (OMIA 001465-9940) muy similar al que ocurre en terneros de raza Aberdeen Angus. La asociación de múltiples defectos congénitos, como cifoescoliosis y palatosquisis, además de la artrogriposis, convierten a este cuadro en letal para los neonatos. La muerte rápida ocurre principalmente por incapacidad para respirar por sus medios. Se sospecha de una enfermedad hereditaria autosómica recesiva debido a la mutación en un gen sin identificar aún, con efectos pleiotrópicos durante el desarrollo embrionario (Tejedor et al., 2010).



Figura 10. Artrogriposis en Ovino. Cordero raza Suffolk, con moderada contractura bilateral en las articulaciones del carpo (Doherty et al., 2000).

4.2. Artrogriposis en Caprinos (OMIA 000069-9925)

La artrogriposis en caprinos tiene una presentación poco frecuente y aunque las causas son difíciles de determinar (Belli, Molina y Netto, 2007) se incluyen agentes etiológicos como el virus de Akabane provocando un síndrome caracterizado por artrogriposis-hidranencefalia (AH) como consecuencia de una transmisión vertical durante la gestación (Inaba, Kurogi y Omori, 1975). En algunos casos aparece asociado con braquignatia maxilar lo que podría interpretarse como un trastorno del tipo genético hereditario (Belli et al., 2007).

4.3. Artrogriposis en Suinos (OMIA 001465-9823)

En la artrogriposis porcina aparecen agentes etiológicos ambientales como son la ingestión de tallos de tabaco (*Nicotiana tabacum*) entre los días 4 y 50 de gestación (Crowe y Pike, 1973), así como el consumo de plantas tóxicas (*Datura stramonium*) (Leipold, Oehme y Cook, 1973),

La Artrogriposis múltiple congénita (OMIA 002283-9823) de origen genético es una patología hereditaria autosómica recesiva (Lomo, 1985) de carácter letal (Haubitz, Neuenschwander y Vögel, 2004), la mutación encargada de este fenotipo se genera a través de la inserción de 63 pb en el segundo exón del gen *KIF21A* (Kinesin Family Member 21A) (Fang et al., 2020), localizado en el cromosoma 5 (SSC5) (Genini et al., 2004).

4.4. Artrogriposis en Equinos (OMIA 000069-9796)

En los equinos también se puede observar la artrogriposis. Si bien el origen no está del todo claro (De Olivera y Dos Santos, 2020), estudios indican que una de las principales causas de artrogriposis en potros es la trisomía autosómica (presencia de un cromosoma adicional en los cromosomas no sexuales), su asociación con otros defectos congénitos graves se ve influenciado por cambios

degenerativos a nivel reproductivo, causados principalmente por hembras añosas destinadas a la gestación (Buonet al., 1997).

4.5. Artrogriposis en Humanos

Con una prevalencia de 1 caso en 3000 niños nacidos vivos (Darin, Kimber, Kroksmark y Tulinius, 2002), la artrogriposis múltiple congénita en el humano se clasifica en aquellas exclusivas de los miembros, como son la amioplasia y las artrogriposis distales, y por otro lado aquellas que generan lesiones en los miembros y en otras partes del cuerpo de forma asociada (Bevan et al., 2007). La amioplasia es el cuadro más frecuente, es un síndrome congénito, esporádico y no hereditario, donde aparecen contracturas graves y disminución del tejido muscular que es reemplazado por tejido graso y fibroso. Tiene una presentación muy variable, donde la presencia de hemangioma en línea media de la cara es común en los pacientes (Fernández et al., 2012).

En la artrogriposis distal los recién nacidos poseen contracturas en manos y en pies, las articulaciones proximales no están afectadas o lo están de manera muy leve y su forma de herencia es autosómica dominante (Beals, 2005), diez tipos de artrogriposis distal se han descrito, los subtipos más frecuentes son el 1 (DA1, OMIM 108120), 2 (DA2A, OMIM 193700), 3 (DA3, OMIM 114300), 5 (DA5, OMIM 108145) y 7 (DA7, OMIM 158300) (Bamshad, Van Heest y Pleasure, 2009). De manera menos frecuente aparecen los cuadros sindrómicos como lo son el síndrome de Gordon, síndrome de Freeman-Sheldon, síndrome de Steiner entre otros (Forín, 2010).



Figura 11. Amioplasia en niño. Presentación de rasgos característicos como son los hombros rotados hacia medial, la cadera puede estar dislocada, codos y rodillas extendidas, las muñecas están flexionadas, en ambas manos los dedos se presentan rígidos, los pies con contractura severa en equino varo (Bamshad et al., 2009).

4.6. Artrogriposis en Bovinos

En bovinos también se la conoce como neuromiodisplasia congénita, enfermedad de la pantorrilla torcida, miodistrofia fetal y enfermedad del ternero torcido (Curly Calf Syndrome). Varias razas aparecen afectadas como, Hereford,

Charolais, Shorthorn, Jersey, Holstein Friesian (Leipold, Cates, Radosits, y Howell, 1970), Aberdeen Angus entre otras (Konovalova, Romanenkova, Kostyunina y Gladyr, 2021). Es considerada uno de los defectos congénitos más comunes en todas las razas de ganado (Lucy, Indu, Chungath y Thankachen, 2010).

Algunos autores plantean que la artrogriposis en bovinos no es diagnóstico definitivo en sí, sino más bien un hallazgo clínico que comparten varios agentes etiológicos (Leipold et al., 1993).

4.6.1 Artrogriposis por deficiencia de manganeso

Dentro de los agentes causales denominados exógenos, estudios demostraron que la deficiencia de manganeso se puede incluir como una causa de artrogriposis en terneros. Una alimentación con niveles de aproximadamente 16 ppm (115 mg aproximadamente de manganeso al día) tendrían como resultado crías con malformaciones, siendo el requisito necesario para evitar estos casos niveles de 20 ppm (148 mg de manganeso al día) durante la gestación (Dyer, Cassatt y Rao, 1964; Rojas, Dyer y Cassatt, 1965).

4.6.2. Artrogriposis por consumo de plantas tóxicas

El consumo de plantas del género Lupino, entre ellas las especies *L. sulphureus* (Panter et al., 1997), *L. sericeus*, *L. caudatus*, *L. laxiflorus* (Keeler et al., 1977) y *L. nootkatensis* son considerados agentes etiológicos de esta enfermedad. Los elevados niveles de alcaloides como la anagrina, que poseen en mayor concentración en las semillas, las convierten en potentes agentes teratogénicos si son consumidos en periodos críticos o de mayor susceptibilidad durante la preñez (40 y 70 días de gestación) (Shupe, Binns, James, y Keeler, 1967).

El mecanismo de acción de estos alcaloides está relacionado con la reducción del movimiento fetal intrauterino (Panter, Keeler, James y Bunch, 1992). La incidencia de artrogriposis se observa en mayor número en vaquillonas de primer parto, aunque se puede observar en hembras de todas las edades. Casi todas las especies de lupino son consideradas peligrosas debido a su alto contenido de alcaloides (Keeler et al., 1977).

La ingestión de plantas del género *Conium Maculatum*, conocida comúnmente como Cicuta, han generado brotes de artrogriposis en diferentes provincias argentinas, la sustancia teratogénica causante de la malformación es un alcaloide piperidínico, generalmente la cotinina y la coniceina (Magnano, Rossi y Gonzalez, 2007).

4.6.3. Artrogriposis asociada a agentes infecciosos

En cuanto a los agentes infecciosos con capacidad teratogénica encontramos a los virus pertenecientes al género Orthobunyavirus, son arbovirus, específicos de los rumiantes, asociados a trastornos reproductivos (Rodríguez y Sanchez).

a. Virus de Akabane.

Se caracteriza por un importante daño fetal, la transmisión es a través de vectores del género Culicoides así como también por mosquitos asociados a climas tropicales. Se presenta asintomática en adultos, pero en animales gestantes luego de una viremia de 1 a 6 días y gracias a su capacidad teratogénica atraviesa la placenta infectando al feto. La infección fetal no se vuelve manifiesta hasta que ocurren mortinatos o deformaciones severas como artrogriposis (Inaba, Kurogi y Omori, 1975).

La gravedad de la sintomatología va a depender de en qué momento de la gestación se encuentre la vaca al momento de la infección, la artrogriposis se presenta con mayor frecuencia en terneros con una edad fetal de más de 5-6 meses. Se afecta directamente la médula espinal, con la consecuente inervación errática a nivel muscular, y, por ende, afectando el normal desarrollo de los músculos y articulaciones, las que quedan anquilosadas (Alsaad, Alautaish y Alamery, 2017).

b. Virus de Schmallerberg

Relacionado filogenéticamente con el virus de Akabane se encuentra el virus de Schmallerberg que afecta a bovinos y ovinos. Su primer registro aparece en Alemania en el año 2011, con un mecanismo de transmisión a través de mosquitos y culicoides como vectores. En animales adultos cursa con cuadros gastrointestinales y febriles que remiten a los pocos días, además de disminución en la producción de leche de hasta un 50%.

Existe una transmisión vertical con importancia en la aparición de malformaciones. Por sus características, este virus puede atravesar la placenta generando abortos y diferentes alteraciones congénitas, siendo la artrogriposis una de ellas (Rodríguez y Sanchez; 2012, Piñeros, 2013). El daño a nivel neuronal en todo el sistema nervioso central, incluidas las neuronas motoras del asta ventral, genera un prejuicio en el funcionamiento muscular del feto, desencadenando el cuadro (Bayrou et al., 2014).

c. Virus de AINOV

El virus de AINOV posee potencial teratogénico, su presencia genera un síndrome caracterizado por hidrancia, artrogriposis (Weir, 2003) e hipoplasia cerebelosa. Esta última lesión es distintiva de la enfermedad (Tsuda et al., 2004) en

terneros recién nacidos (Prasad, Krishna, Sreenu y Thangadurai, 2010). El cuadro de artrogriposis se observa principalmente cuando la infección intrauterina es tardía (entre los días 132 y 156) (Tsuda et al., 2004; Weir, 2014). Los terneros artrogripóticos muestran muchas veces escoliosis, como un defecto congénito asociado (Tsuda et al., 2004). Presenta características similares al virus de Akabane, compartiendo género. Su transmisión es a través de vectores (Weir, 2014) y fue reportado por primera vez en Australia y Japón (Kitano, Ohzono, Yasuda y Shimizu, 1996).

Clínicamente es imposible diferenciarlo del cuadro producido por el virus de Akabane, su única forma de diagnóstico es a través de pruebas de laboratorio, principalmente aislamiento del virus a partir de tejidos o fluidos post mortem y posterior confirmación serológica e histopatológica (Tsuda et al., 2004).

d. Virus de la Diarrea Viral Bovina

Otro agente infeccioso con capacidad de generar defectos congénitos es el virus de la Diarrea Viral Bovina (DVB), perteneciente al género Pestivirus. Su característica más llamativa es su variabilidad genética y antigénica, ya que presenta una gran capacidad de generar cepas mutantes que le permiten evadir la respuesta inmune de su hospedero (Lértora, 2003).

De distribución mundial y endémica en la mayoría de las poblaciones bovinas, presenta diferentes vías de transmisión. Las malformaciones congénitas se producen a través de la transmisión vertical debido a que el virus presenta la capacidad de generar una infección transplacentaria, además, produce otros trastornos reproductivos con un importante impacto económico (Pedrera et al., 2007).

La infección del virus durante la gestación puede dar una gran variedad de consecuencias, dependiendo la etapa donde se infecte el embrión/feto. Cuando la infección citopática ocurre en la etapa embrionaria (días 0 a 45 de gestación) el virus provoca muerte embrionaria y repetición de celos. En el caso de que la infección sea no citopática puede causar daño cromosómico y originar una anomalía (Lértora, 2003).

La infección del feto durante los días 125 a 175 (periodo en que se inicia la inmunocompetencia fetal y la organogénesis), es la instancia donde se observan la mayoría de las alteraciones en el desarrollo, siendo la artrogriposis uno de estos defectos, además de la hipoplasia cerebelar, microcefalia (Obando, 2018), retraso general del crecimiento (como una posible disfunción de la glándula tiroidea) (OIE, 2018), alopecias, hipotricosis, entre otras (Obando, 2018). El daño celular directo que el virus puede causar sobre los tejidos o la propia respuesta del sistema inmune

fetal contra las células afectadas se manejan como los posibles orígenes de estas malformaciones (Lértora, 2003).

c. Herpes virus bovino

El herpesvirus bovino es considerado otro posible agente causal exógeno de artrogriposis en terneros mediante una transmisión vertical transplacentaria. Los serotipos HVB-1 y HVB-5 son los relacionados con la artrogriposis, y si bien el herpesvirus bovino tipo 5 es el serotipo con mayor afinidad al sistema nervioso y responsable de una variedad de síntomas neurológicas en terneros (Rissi, Pierezan, Silva, Flores, y De Barros 2008), ambos pueden generar cuadros de encefalitis que deteriora la capacidad de movimiento del animal (Urrego, Vargas, Ayala y Silva, 2017).

d. Virus de lengua azul

El virus de la lengua azul afecta a los rumiantes, especialmente a los ovinos que presentan mayor susceptibilidad, y cursan con un cuadro caracterizado por procesos febriles, sialorrea y edema en labios (De la Sota, 2005). En bovinos se han descrito casos de infección por el virus en hembras gestantes (Cardona, Montes y Perdomo, 2012), entre los días 70 y 130, en asociación a cuadros de artrogriposis y muerte del feto (MacLachlan, 2011).

4.6.4. Artrogriposis de origen genético (OMIA 001978-9913)

a. Artrogriposis múltiple congénita

En la raza Aberdeen Angus se presenta un síndrome letal, de origen genético, denominado Artrogriposis múltiple congénita (AMC) (OMIA 002135-9913), que se hereda de forma recesiva (Konovalova et al., 2020). La base molecular de este defecto corresponde a una deleción de 23.363 pb que incluye los dos primeros exones del gen *AGRN*, la totalidad del gen *ISG15*, y una o ambas regiones reguladoras del gen *HES4* (Beever y Marron, 2011). La mutación se originó en Estados Unidos en el toro "Aberdeen Angus 9J9" nieto del reconocido "Gar Precision 1680". En el año 2017 se detecta y confirma por primera vez en Uruguay un foco de artrogriposis múltiple en terneros Aberdeen Angus, pertenecientes a un rodeo del departamento de Rocha, en el cual se utilizó inseminación artificial a tiempo fijo con un toro de origen argentino (Dutra, 2017).

En el año 2015 se detectó un cuadro de Artrogriposis múltiple congénita en terneros de raza Red Danish (Fig, 12)(OMIA 002022-9913). Al igual que en el ganado Aberdeen Angus su transmisión es autosómica recesiva y letal. Se debe a la deleción de una sola base (c.55delG) en el primer exón del gen *CHRNA1* (Cholinergic receptor, nicotinic beta 1) localizado en el cromosoma 19, produciendo un cuadro muy similar al comunicado en la raza Aberdeen Angus (Agerholm, McEvoy, Menzi, Jagannathan y Drögemüller, 2016).



Figura 12. Ternero Red Danish con cuadro de Artrogriposis Múltiple Congénita. Las articulaciones de las cuatro extremidades se encuentran afectadas, así como las articulaciones a nivel de columna que presentan severas contracturas incompatibles con la vida (Agerholm et al., 2016).

La AMC también ha sido identificada en terneros de la raza Charolais puros y cruzas (Nawort et al., 1980; Leipold et al., 1970) y en la raza Holstein Friesian, una vez excluidas las causas ambientales relacionadas con este defecto (Sitali, Mwiinga, Mwanza, Mwaanga y Zulu, 2017). Sin embargo, no se conoce el gen implicado.

b. Artrogriposis distal tipo 1B

La artrogriposis distal tipo 1B es una enfermedad muy rara, de la que solo se ha descrito un caso en el mundo. Se comunicó en una ternera de la raza Swiss Holstein Friesian a partir de una mutación a nivel del gen *MYBPC1* (myosin binding protein C, slow type) localizado en el cromosoma 5. El animal presentaba dificultad para ponerse de pie y temblores musculares, con una fijación recta de las articulaciones del carpo (Wiedemar, Riedi, Jagannathan, Drögemüller, y Meylan, 2015).

c. Síndrome de artrogriposis letal

El síndrome de artrogriposis letal se detectó por primera vez en la raza Belgian Blue en el año 2005. Se trata de una forma grave y letal de artrogriposis en animales homocigotos, producida por una mutación dentro del gen *PIGH* (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class H), localizado en el cromosoma 10. La enfermedad ha sido diagnosticada en varios ejemplares de la raza, observándose en todos ellos artrogriposis de las cuatro extremidades, escoliosis severa, una cabeza robusta con macroglosia y alteraciones en la erupción dental. De forma menos constante, los animales presentaban paladar hendido, labio superior leporino, onfalocele y opacidad corneal (Sartelet et al., 2015).

d. Síndrome de artrogriposis y palatosquisis

El síndrome de artrogriposis y palatoquisis se describió en la raza Charolais. Se caracteriza por la presentación de artrogriposis de los cuatro miembros, acompañada de paladar hendido (Gethin, 1977).

4.6.5. Hallazgos patológicos

Cuando la artrogriposis se origina por causas exógenas se genera una alteración en el sistema nervioso central y la columna vertebral del animal afectado. Sin embargo, en la artrogriposis múltiple de origen genético, el sistema nervioso central no se encuentra afectado, el defecto se ubica a nivel de la conexión neuromuscular. Esto imposibilita el movimiento normal del feto dentro del útero y, con ello, una disminución del desarrollo muscular, desencadenando el entumecimiento de las articulaciones (Dutra, 2017).

Un hallazgo clínico-patológico que diferencia las causas exógenas de las endógenas, es que en la artrogriposis hereditaria la condición de paladar hendido como anomalía asociada al cuadro es un descubrimiento frecuente, en cambio, cuando la causa es ambiental ocurre de manera esporádica (Keeler et al., 1977).

En un estudio de necropsia realizado por Leipold et al. (1970) se observó que la posición de fijación de las articulaciones era variable entre los miembros y sus regiones. A nivel de los miembros torácicos las articulaciones escapulo-humeral, húmero-radial, y la articulación del carpo se encontraban flexionadas con diferentes grados de severidad, mientras que las articulaciones metacarpofalángicas se hallaban sobre-extendidas. En los miembros pelvianos la articulación coxofemoral y la articulación tarsal estaban extendidas, mientras que las articulaciones: femorotibial, metatarsal y falangeanas se situaban flexionadas. Las rótulas también aparecían afectadas, con una estructura completa de naturaleza cartilaginosa siendo de un tamaño mucho menor.

A nivel muscular se suele observar una atrofia de moderada a muy marcada, debido a una afección en la inervación de los músculos con metaplasia fibrosa, además, cambios en su coloración (amarillo grisáceo a amarillo-rosáceo y gris moteados) (Urrego et al., 2017). Los principales músculos afectados en miembros torácicos son el supraespinoso, infraespinoso y el bíceps braquial, y en los miembros pelvianos, el gastrocnemio (Leipold, Cates, Radostits y Howell, 1970).

En un estudio realizado por Dutra et al. (2017), se observó que en los casos de AMC los animales necropsiados presentaron atrofia neurogénica severa a nivel de músculo esquelético, sustitución casi total de fibras musculares por tejido

adiposo laxo, con amplia vascularización y variación del diámetro de las fibras musculares.

Leipold et al., (1969) comunican que los músculos esqueléticos de animales afectados presentan fibras musculares con el sarcoplasma granular, sin visualización de las estriaciones. Los que aparecen picnóticos, alargados o pequeños y ovoideos, y en algunos sectores formando largas cadenas. Las fibras musculares presentan características hipoplásicas, observándose focos inflamatorios de infiltrado mononuclear (Leipold, Cates, Radostits y Howell, 1969).

A nivel de la médula espinal, las células endimarias presentan diferente morfología, pasando de ser cuboidales a más planas y finalmente desapareciendo, o agrupándose en áreas no revestidas de tejido (Leipold et al., 1969).

Se desconoce en bovinos si los casos de artrogriposis podrían estar asociados con alteraciones en el número o estructura de los cromosomas, como si lo están otros defectos musculoesqueléticos congénitos. Asimismo, las alteraciones óseas, primarias o secundarias sobre todo el esqueleto del animal no han sido descritas con detenimiento. Por ese motivo, el objetivo de esta tesis es realizar una descripción osteológica y citogenética de un caso de artrogriposis bilateral del carpo en un bovino Holstein Friesian.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

- Realizar la descripción macroscópica del fenotipo de un bovino Holstein Friesian con artrogriposis bilateral del carpo, así como la descripción de su cariotipo.

5.2 Objetivos específicos:

- Analizar las alteraciones en la osteología completa del animal afectado.
- Identificar la presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales en el caso de estudio.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Animales:

a) Caso clínico

Se recibió en Facultad de Veterinaria, con fecha de ingreso primero de setiembre del 2015, un bovino hembra, raza Holstein Friesian, overo blanco y negro, de 6 meses de edad, diente de leche, sin número de trazabilidad ni de identificación interna del establecimiento. El animal había sido remitido por el Dr. Carlos Morón. La localización de dicho establecimiento era en ruta 1 km 57, el tipo de explotación era lechera. El animal se alimentaba, orinaba y defecaba sin particularidades. Había nacido en un parto eutócico, de una vaca de tercera gestación. Las dos crías anteriores habían sido normales y se trataba del primer caso en el establecimiento.

A la inspección el animal presentó deformaciones bilaterales simétricas de las articulaciones del carpo y a nivel escapulo-humeral, e incongruencia mandíbulo-maxilar (Fig. 13). El establecimiento no realizaba apareamientos endogámicos. A la palpación no se detectó dolor ni calor en las articulaciones, sin embargo, a nivel del carpo se observó una contractura articular en flexión y rotación, congruentes con artrogriposis.



Figura 13. Ternera artrogripótica en estación. Se observan ambos miembros torácicos afectados, considerable aumento del tamaño de las articulaciones escapulo-humeral y carpo. También se observa a nivel del perfil del cráneo falta de relación de maxilar y mandíbula. Fotografía Cortesía de Dr. Rody Artigas.

b) Animales Controles para estudio citogenético:

Se utilizaron dos bovinos hembra, raza Holstein Friesian de 6 meses de edad, fenotípicamente sanos, pertenecientes al mismo establecimiento, no relacionados con el animal afectado.

Todos los animales, control y caso de estudio se encontraban bajo las mismas medidas de manejo y alimentación. Habían sido desparasitados, vacunados para fiebre aftosa, carbunco y clostridiosis. Eran negativos a la tuberculina, y las madres contaban con vacunas reproductivas para IBR, DVB y Campylobacteriosis.

5.2 Análisis Citogenético:

Parte del estudio citogenético del caso clínico y de los controles fue realizado como parte del servicio de diagnóstico citogenético, que brinda la Unidad Académica de Genética y Mejora Animal (Artigas et al., 2019). Se realizó la observación microscópica para aumentar el número de metafases, elaboración de cariotipos, análisis e interpretación de las imágenes.

El cultivo linfocitario de la ternera afectada, y de los dos animales controles se realizó previamente a partir de sangre entera periférica obtenida de la vena yugular, con heparina como anticoagulante. Un total de 500 μ L de sangre fueron sembrados en 10 mL de medio de cultivo completo LymphoPrime (Capricorn Scientific) por 72hs a 38 °C. Previo al procesamiento del cultivo (30 min. antes) se adicionó al mismo 0.06 μ g/mL de colcemid (Capricorn Scientific). Las muestras fueron tratadas con solución hipotónica de KCl (0,075M) a 38°C por 20 minutos y fijadas con solución Carnoy (Metanol-Ácido acético 3:1). Los tubos fueron conservados en heladera hasta su procesamiento posterior por las tesisistas. Los extendidos cromosómicos fueron fijados a la llama y teñidos con colorante Giemsa 3% (pH=6,8). Las preparaciones fueron observadas en el microscopio óptico Olympus BX60 bajo objetivo de inmersión 100X. Las imágenes se digitalizaron utilizando la cámara Evolution VF (Media Cybernetics) y el software Image Pro-Express 6.0 (Media Cybernetics).

Se evaluó un mínimo de 50 metafases completas por animal. El análisis, interpretación y cariotipo de cada animal se realizó en base al último estándar internacional de nomenclatura cromosómica Bovina (Di Berardino y col., 2001).

5.3 Análisis estadístico:

Se calculó la proporción de metafases con alteraciones cromosómicas en cada animal. Se comparó el número de metafases con alteraciones, comparando los animales controles con el animal afectado por artrogriposis mediante la prueba estadística de χ^2 .

5.4 Estudios anatómicos:

Luego de los estudios clínicos el animal fue dado de alta. Sin embargo, dadas las alteraciones severas del aparato locomotor fue eutanasiada por el veterinario responsable del establecimiento y su cadáver cedido a las Unidades de Genética y Mejora Animal y de Anatomía, por el Dr. Carlos Morón, para la profundización del estudio. El animal no fue eutanasiado específicamente para este trabajo. El esqueleto del animal con algo de tejido muscular fue conservado en freezer (-20 °C) hasta su disección. No contamos con las cavidades para su estudio.

Los estudios anatómicos fueron realizados en la Unidad de Anatomía de la Facultad de Veterinaria-Udelar. Se realizó la disección simple de todos los huesos y cartílagos articulares, tanto del esqueleto axial como del apendicular. Una vez analizados y removidos la totalidad de los tejidos blandos, se realizó la maceración de los huesos para el análisis osteológico completo del animal. Para realizar este procedimiento primero se removió todo el tejido blando circundante de cada hueso (músculos, ligamentos, etc.). Posteriormente los huesos fueron colocados en tarrinas con agua a temperatura ambiente por 20 días. Por último, las piezas óseas fueron sumergidas por el lapso de dos días en una solución de agua con hipoclorito para blanquearlas.

Luego de dejarlos secar se fotografiaron. Las fotografías fueron tomadas con cámara digital y objetivo macro, y posteriormente procesadas con el software de libre acceso GIMP 2.8 (disponible en <http://www.gimp.org.es>). Los términos utilizados para la descripción macroscópica fueron los establecidos en la Nómina Anatómica Veterinaria (International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature, 2017).

6. RESULTADOS

6.1 Descripción Anatómica

La ternera presentaba una amplitud limitada de movimiento en las articulaciones del carpo. Por este motivo los miembros torácicos permanecían con flexión parcial. Se observó la presencia de alteraciones en las principales articulaciones sinoviales específicamente en carpo, escapulo-humeral, coxofemoral, femorotibiorotuliana, atlanto-axial). En ellas se apreciaban zonas de erosión en el cartílago articular, de mayor o menor entidad dependiendo de la región, así como alteraciones en el hueso subcondral subyacente. Lo que indica diferentes niveles de osteoartrosis.

En la cabeza, la ternera presentaba braquignatismo, la mandíbula sobresalía 1 cm por delante del maxilar (Fig. 14). Se observó una zona con erosión en el cartílago articular del cóndilo occipital izquierdo, así como lesiones en el hueso subyacente (Fig. 15). No se observaron otras alteraciones a nivel de la cabeza o mandíbula.

En la articulación atlanto-axial presentaba alteraciones a nivel de la cara articular caudal del atlas (Fig. 16) y la cara articular ventral del axis, ventral al diente (Fig. 17).



Figura 14. Principales alteraciones en craneo. Vista lateral izquierda de cabeza y mandíbula de ternera con artrogriposis. Se aprecia braquignatismo de maxilar.

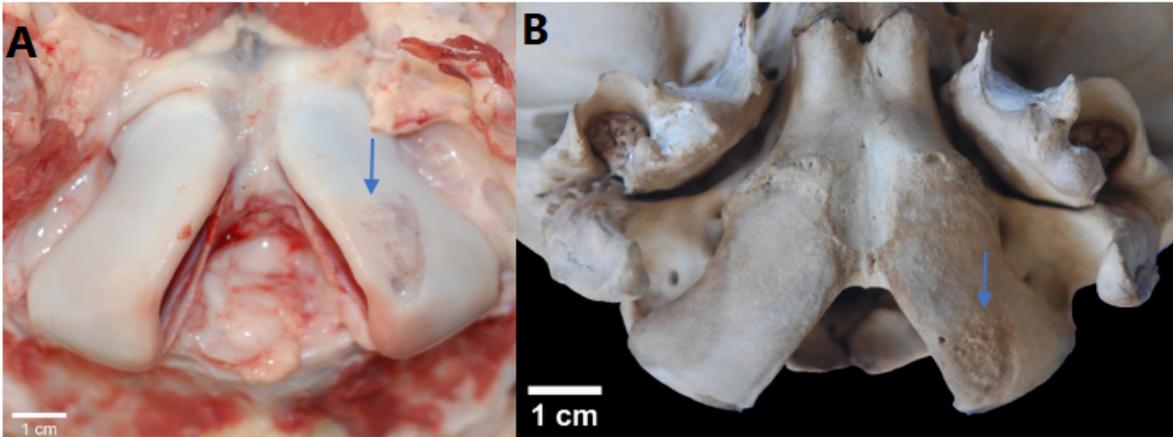


Figura 15. Principales alteraciones en hueso occipital. Vista ventrocaudal del hueso occipital de ternera con artrogriposis. Las flechas indican las zonas de erosión en el cóndilo occipital izquierdo.

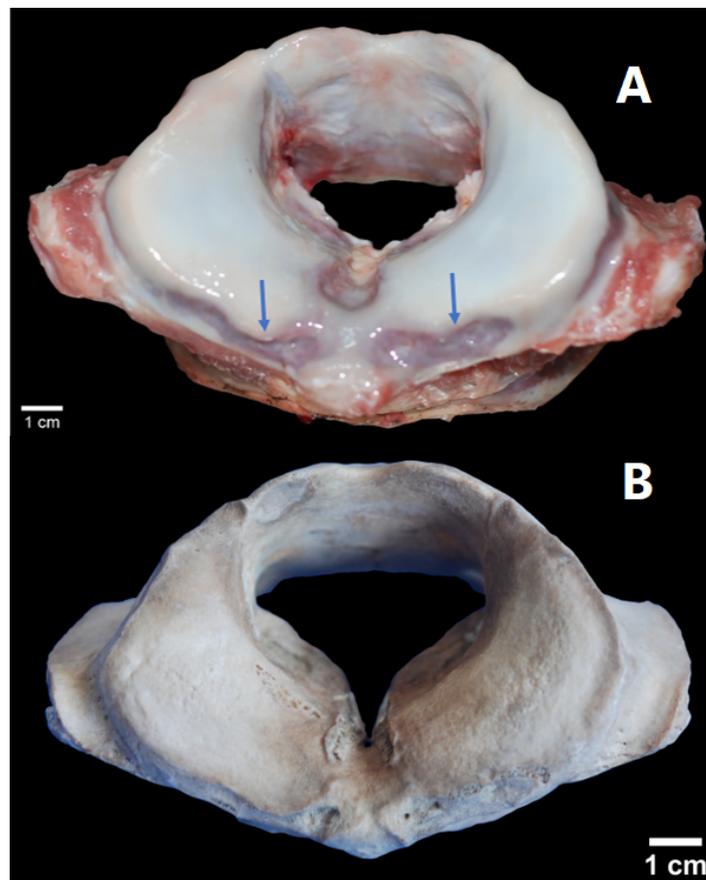


Figura 16. Vista caudal del atlas de ternera con artrogriposis. A: Con la flecha se aprecian erosiones en el cartílago articular, principalmente a nivel de la cara articular caudal. B: Se puede apreciar que las lesiones alcanzan a erosionar el hueso.

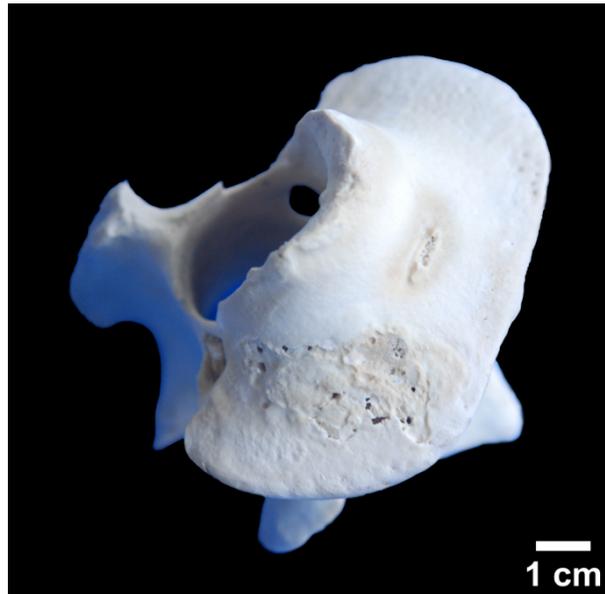


Figura 17. Vista craneodorsal del axis de ternera con artrogriposis. Se pueden observar erosiones en la cara articular craneal.

En lo que refiere al miembro torácico, presentaba alteraciones osteocartilaginosas a nivel de las articulaciones principales. Las más importantes se encontraban en las articulaciones escapulo-humeral y radio-carpiana (Figs. 18 y 19).

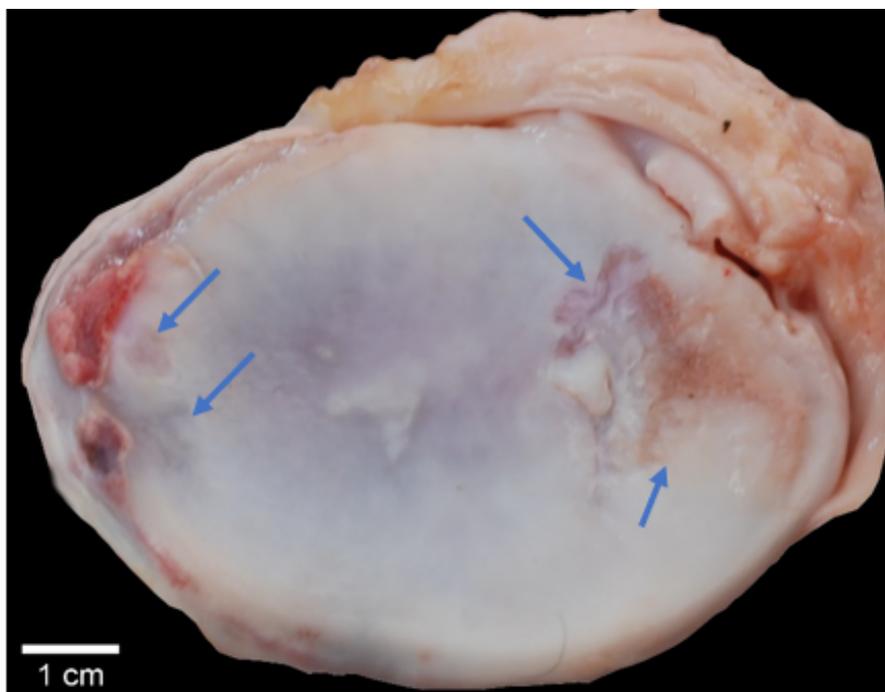


Figura 18. Cavity glenoidea afectada. Vista ventral de la cavity glenoidea de la escápula derecha de ternera con artrogriposis, con el cartílago articular erosionado indicado con flechas.

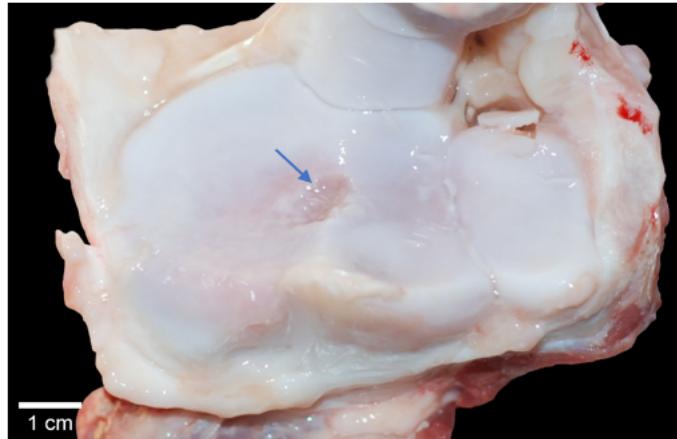


Figura 19. Vista dorsal del carpo derecho de ternera con artrogriposis. A nivel de la articulación radiocarpiana, con el cartílago articular erosionado indicado con flechas.

Las mayores alteraciones tanto a nivel cartilaginoso como óseo se encontraban a nivel de las articulaciones del miembro pelviano. La rótula era pequeña y presentaba también lesiones osteocartilaginosas (Fig. 20). El fémur presentaba alteraciones importantes, de una extensión considerable a nivel de la cabeza, cóndilos y tróclea (Fig. 21). Ambas articulaciones coxofemorales presentaban lesiones amplias tanto en el cartílago como en el hueso y hacia dorso craneal del acetábulo se apreciaba una neoformación en forma de cúpula, sugestiva de osteólisis y remodelación ósea (Fig. 22).



Figura 20. Principales alteraciones a nivel de la rótula. Vista caudal de la rótula derecha de ternera con artrogriposis, con el cartílago articular erosionado indicado con flechas.

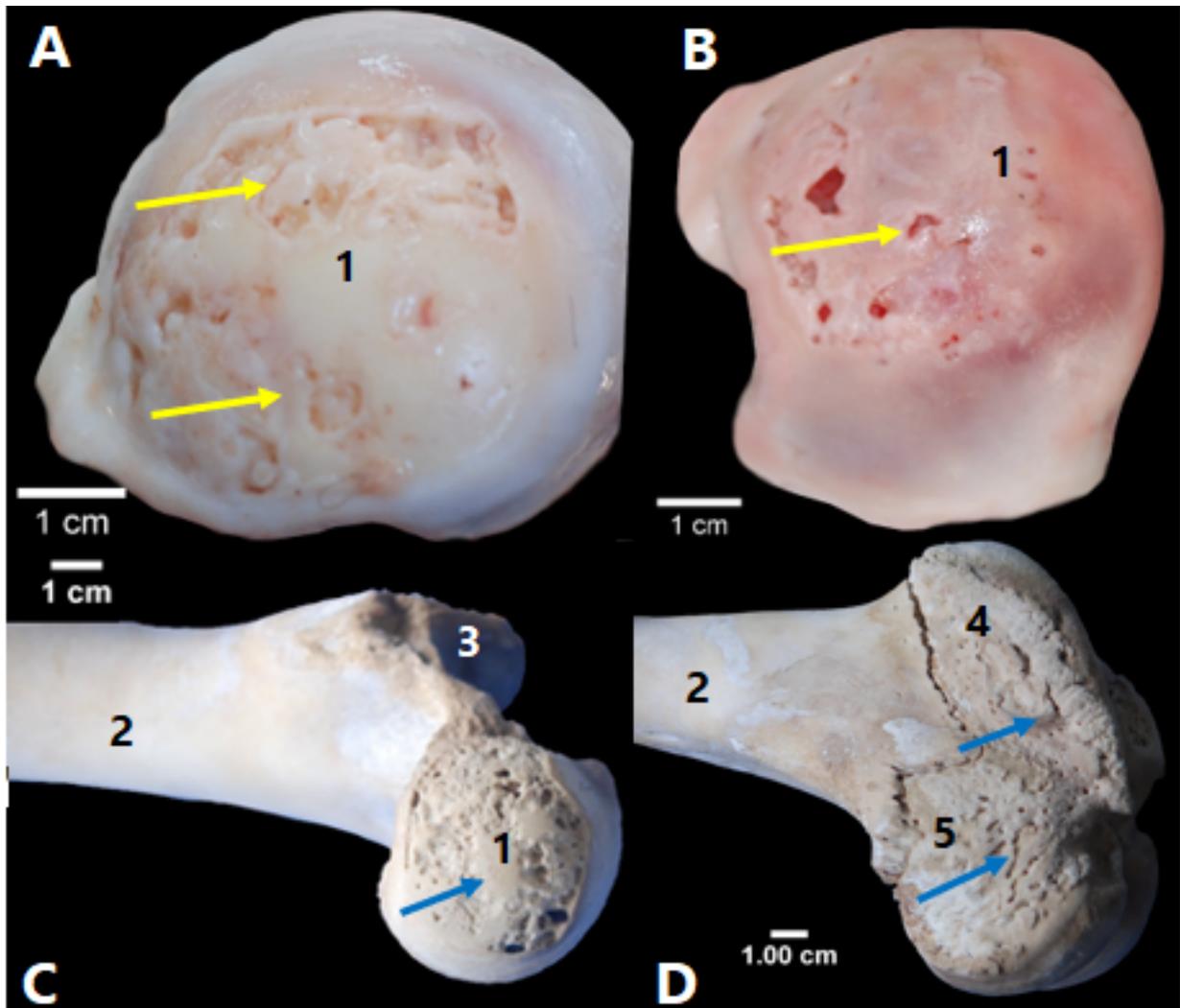


Figura 21. Fémur de ternera con artrogriposis. 1: Cabeza del fémur; 2: Cuerpo del fémur; 3: Trocánter mayor; 4: Tróclea; 5: Cóndilo; Flecha amarilla: Lesiones cartilaginosas; Flecha azul: Erosión ósea. A- Vista medial de cabeza de fémur izquierdo. B- Vista medial de cabeza de fémur derecho. C- Vista medial del extremo proximal del fémur izquierdo. D- Vista del extremo distal del fémur derecho.

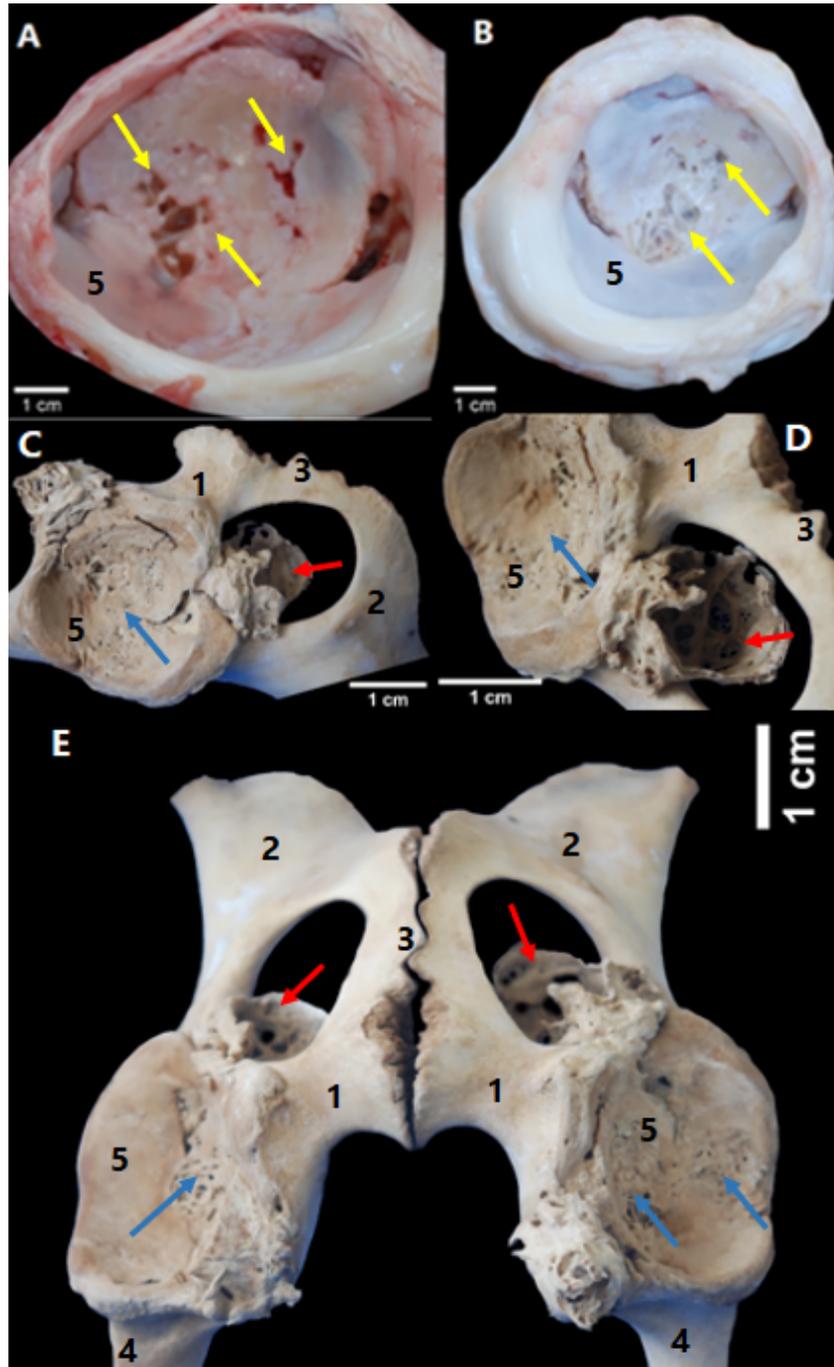


Figura 22. Hueso coxal de ternera con artrogriposis. 1: Hueso pubis; 2: Hueso isquion; 3: Sínfisis pélvica; 4: Hueso ilion; 5: Acetábulo; Flecha amarilla: Lesiones cartilaginosas; Flecha azul: erosión ósea; Flecha roja: Sobre hueso. A- Vista ventrolateral del acetábulo derecho con presencia del cartílago articular. B- Vista ventrolateral del acetábulo izquierdo con presencia del cartílago articular. C- Vista lateral izquierda del hueso coxal. D- Vista caudolateral del hueso coxal. E- Vista ventral de ambos huesos coxales.

6.2. Análisis citogenético

Del estudio citogenético realizado, se obtuvieron un total de 169 metafases con calidad analítica, de las cuales 50 pertenecían a la ternera con artrogriposis y 119 a las terneras control. Se identificó el número de metafases con alteraciones numéricas y/o estructurales (Fig. 23) en cada animal donante. Las alteraciones identificadas y su proporción se resumen en la tabla 1.

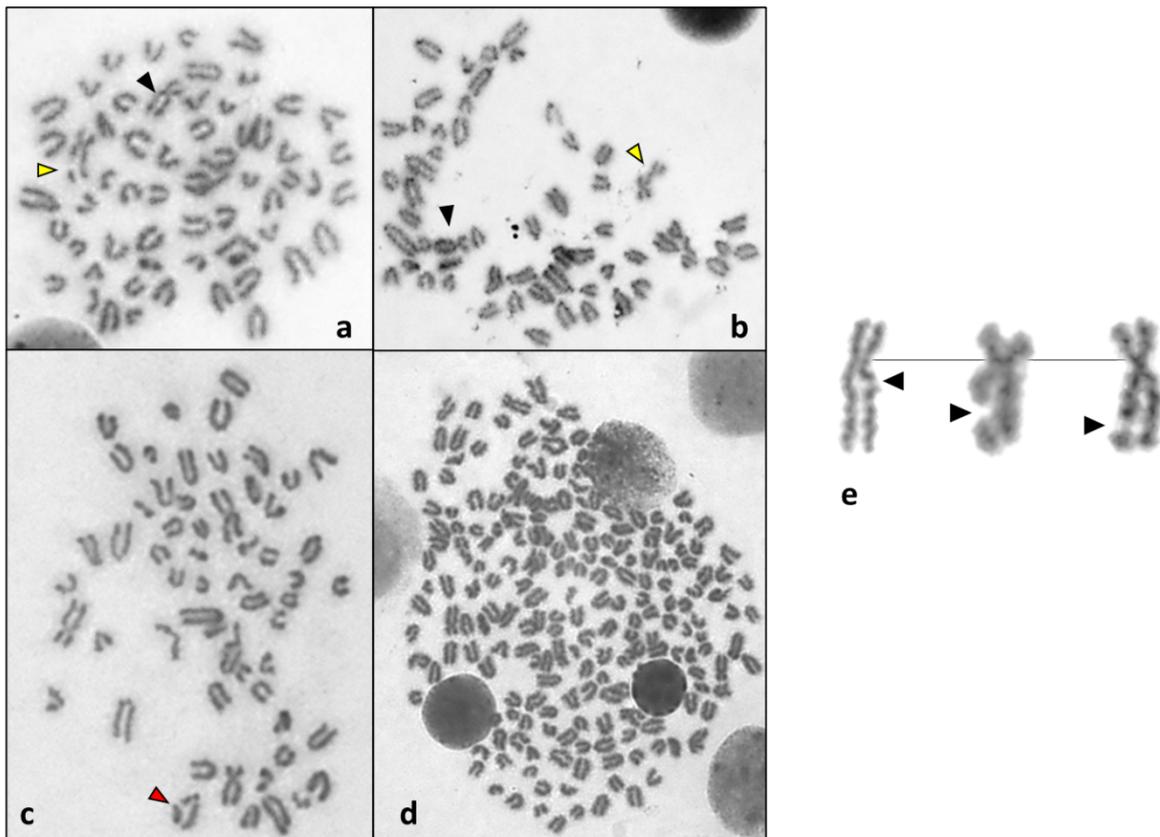


Figura 23. Alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales de los animales estudiados. a y b) Metafase de ternera con artrogriposis. Flecha amarilla: fractura en región medial del brazo q de cromosoma X, flecha negra: cromosoma X normal. c) Metafase de ternera control, flecha roja: fractura en autosome. d) Metafase poliploide de animal control. e) Diferentes localizaciones de fracturas en el brazo q del cromosoma X del animal afectado, de izquierda a derecha: pericentromérica, medial y terminal.

Tabla 1. Alteraciones cromosómicas detectadas en los terneros estudiados.

Animal donante	N	Fractura Autosómica	Fractura en X % (n)	Poliploidía
Control 1	55	5,45% (3)	3,63% (2)	1,81% (1)
Control 2	64	1,56% (1)	1,56% (1)	1,56% (1)
Artrogriposis	50	4% (2)	38% (19)	0% (0)

De las alteraciones identificadas, la más frecuentes se localizaron en el cromosoma X, siendo significativamente mayor en el animal con artrogriposis que en los controles ($P < 0.00001$) (Fig. 24). Al considerar la distribución de las fracturas sobre ese cromosoma, la mayoría se observó en la región medial del brazo q, siendo particularmente superiores en el animal con artrogriposis que en el control 1 ($P < 0,00025$) y el control 2 ($P < 0,00001$) (Fig. 25)

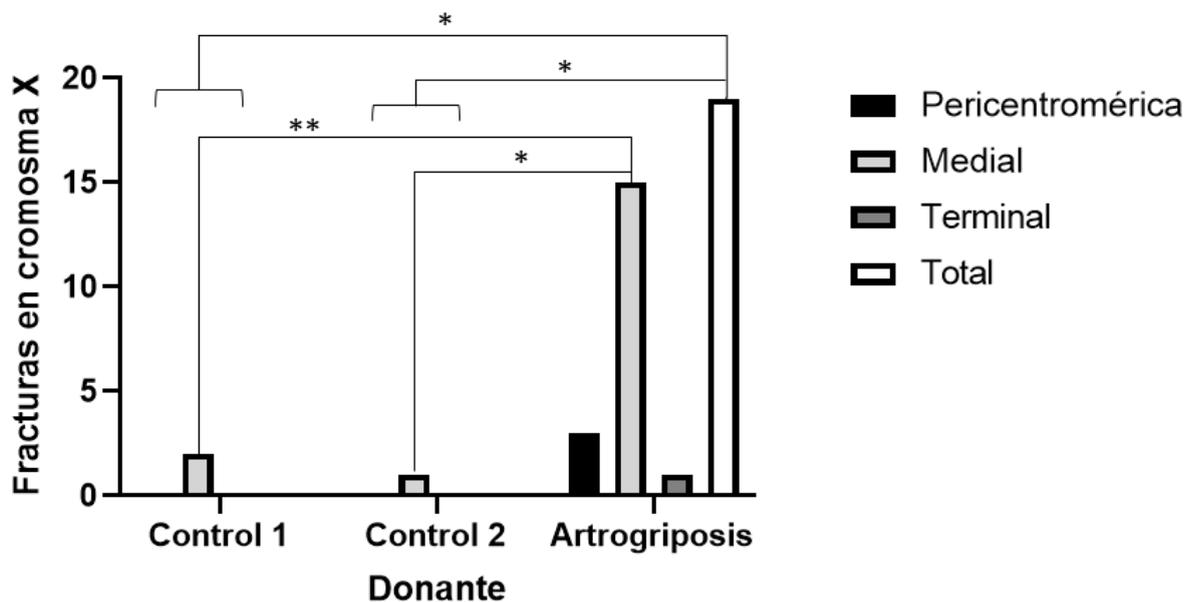


Figura 24. Distribución de las fracturas en el cromosoma X (* $P < 0,00001$; ** $P < 0,00025$)

7. DISCUSIÓN

En esta tesis presentamos un caso de artrogriposis en una ternera de la raza Holstein Friesian con una evolución prolongada de 6 meses. La artrogriposis o neuromiodisplasia es un defecto congénito considerado entre los más comunes encontrado en el ganado al momento del nacimiento (Leipold et al, 1970). Se caracteriza por la contractura permanente de las articulaciones, principalmente a nivel de miembros, con diferentes grados de severidad (Nawrot, Howell y Leipold, 1980), además de ser descrita en la raza Holstein Friesian, la enfermedad se ha registrado en múltiples razas como son la Hereford, Charolais, Shorthorn, Jersey, (Leipold et al., 1970), Aberdeen Angus, entre otras (Konovalova et al., 2021). Leipold et al, (1969) afirman que determinar el origen de este cuadro es realmente un desafío debido a su origen multifactorial.

Se estudiaron varios agentes exógenos como posibles causantes de la enfermedad, entre ellos la deficiencia de manganeso en la alimentación de las novillas gestantes (Rojas et al., 1965) y el consumo de diferentes plantas. Según Magnano et al., (2007) la planta del género *Conium maculatum*, comúnmente conocida como Cicuta se vincula con masivos brotes de artrogriposis en diferentes provincias argentinas, cuando estas se ingieren en estado vegetativo. En su investigación determinaron una alta tasa de morbilidad en los diferentes establecimientos afectados. En un total de 48 nacimientos 23 animales presentaron algún grado de alteración. Otro aspecto a considerar es que la cicuta es una planta altamente extendida en la República Argentina y su presencia también está dada en nuestro país debido a la similitud de climas en ciertas regiones. En nuestro caso descartamos este agente, ya que fue un caso aislado que no se corresponde con la forma de presentación en brote común en los determinantes ambientales. Además, no se cuenta con datos sobre la vegetación presente en los rodeos donde se encontraban los animales durante el servicio y la gestación de nuestro estudio.

Otras plantas relacionadas con esta enfermedad son las del género Lupino, sus elevados niveles de alcaloides como la anagrina, presentan una acción teratogénica si son consumidos en periodos críticos durante la preñez, entre los días 40 y 70 de la gestación de acuerdo con Shupe et al, 1967. Al igual que con el género *Conium maculatum* no se contaba con la información de la posible vegetación del rodeo.

Con respecto a los agentes infecciosos que afectan el sistema nervioso los virus tienen un rol importante como etiología de esta enfermedad, por lo que su presentación generalmente se presenta de manera epidémica. En nuestro estudio se observa un caso aislado, sin precedentes en el establecimiento a diferencia de lo anteriormente expresado. Estos virus son el virus de Akabane, virus de Schmallenberg, virus de AINO, Lengua azul, DVB e IBR. En cuanto a los primeros

cuatro agentes virales mencionados, han sido descartados puesto que no están presentes en nuestro territorio. De acuerdo a lo expresado por Kirkland (2015), el virus de Akabane está ampliamente distribuido en Australia, Asia, Medio Oriente y algunas regiones del continente africano, por su parte Rodríguez y Sánchez, (2012) datan que este virus se localiza en Europa occidental, mientras que el virus de AINO se distribuye principalmente por Asia y Australia. Por último, el virus de la lengua azul es considerado exótico en nuestro país (OIE, 2021). El herpesvirus bovino y el virus de la diarrea viral bovina son considerados como dos agentes ampliamente distribuidos en los rodeos lecheros nacionales (Skuras, De Brun, Meny, Schelotto y Puentes, 2021). Se realizó el estudio serológico en la ternera del estudio en búsqueda del herpesvirus bovino arrojando un resultado negativo descartando este agente causal. En lo que refiere al virus de la diarrea viral bovina se dispone del estudio serológico negativo y además a partir de la anamnesis sanitaria de la madre, se supo que tenía vacunas reproductivas (IBR, DVB, Campylobacter y Leptospira).

Es ampliamente conocido en nuestros días que los programas de cría de ganado y mejoramiento genético han avanzado hacia un lineamiento donde se procura introducir toros de élite, los cuales derivan de un ancestro común, lo que en definitiva resulta en un aumento de la endogamia (Sitali., et al 2017). Russell, Doige, Oteruelo, Hare y Singh (1985) describen que los terneros que presentaban artrogriposis al momento del nacimiento compartían un progenitor, es por esto que sostiene que la enfermedad está asociada a un modo de herencia autosómica recesiva. Del mismo modo, Schild et al. (2003) revelaron que, en sus estudios realizados en una manada de búfalos, aquellos que presentaban artrogriposis congénita estaban vinculados genéticamente mediante un rasgo autosómico recesivo. Romero (2017) sugiere que existe una alta incidencia de enfermedades hereditarias, con alto impacto en la salud animal y que están vinculadas a determinadas razas o líneas genéticas dentro de las mismas, lo que nos lleva a considerar que la proporción de animales portadores y el grado de difusión de las mutaciones es alta. Sin embargo, en el establecimiento de donde provino el caso de estudio no se realizan cruzamientos endogámicos.

Las deformaciones esqueléticas de los fetos desencadenan un gran número de partos distócicos (Whitlock, Kaiser y Maxwell, 2008). Como contrapartida, en nuestro caso, si bien la ternera presentaba deformaciones músculo-esqueléticas que eran evidentes en la inspección, nació en un parto eutócico.

7.1 Hallazgos en la necropsia

Para el presente caso de estudio, la ternera Holstein Friesian presentaba un cuadro de artrogriposis bilateral manifestando limitaciones de rango de movimiento articular en los miembros torácicos, en el carpo, con alteraciones a nivel sinovial, lo que

determinó que permanecieran en flexión parcial, encontrándose similitudes con los resultados que obtuvieron Russell et al., (1985) en su estudio realizado sobre 30 terneros de la raza Charolais. En algunos casos presentaron anomalías en la flexión en el miembro torácico abarcando el carpo y menudillo, lo que llevaba consecuentemente a manifestar limitaciones en el movimiento e incluso rigidez permanente.

Otras articulaciones que aparecen afectadas son estructuras sinoviales de importancia, como la escapulo-humeral, coxofemoral, femorotibiorotuliana y la atlanto-axial, en ellas se apreciaban zonas de erosión en el cartílago articular, de mayor o menor entidad dependiendo de la región, así como alteraciones en el hueso subcondral subyacente, lo que indica diferentes niveles de osteoartrosis. Mientras que Romero, Briano y Dutra (2020) en su reporte evaluaron dos terneros Aberdeen Angus que presentaron artrogriposis, no encontraron alteraciones osteológicas, ni en placas de crecimiento, epífisis o médula ósea.

Leipold et al., (1993) establecen que la artrogriposis puede observarse en un solo miembro, en ambos miembros torácicos o pélvicos, e incluso en las cuatro extremidades en aquellos cuadros más graves. Según el autor los miembros torácicos y las articulaciones distales son las más afectadas al igual que lo observado en nuestro caso de estudio donde la contractura articular estaba presente de forma bilateral en ambos carpos.

Cuando se ven afectadas las articulaciones de forma genérica en el miembro torácico, se observa que las articulaciones escapulo-humeral, húmero-radial, y la articulación del carpo se encuentran flexionadas, mientras que las articulaciones metacarpofalángicas se hallan sobre extendidas (Leipold et al., 1970). En nuestro caso de estudio las articulaciones escapulo-humeral y radio-carpiana solo mostraron alteraciones osteocartilaginosas. Esto posiblemente sea el resultado de la mala alineación y disfunción de la estructura articular como se ha observado en otros defectos congénitos del esqueleto apendicular (Windsor et al., 2011)

En un caso de artrogriposis se describe que en el miembro torácico derecho del animal tanto la escápula como el húmero eran más cortos que los del miembro izquierdo (Lucy et al., 2010). Contrariamente no se observó la misma situación en el presente caso donde los huesos se mantuvieron de tamaño similar entre los miembros contralaterales.

La contractura articular puede favorecer desviaciones a nivel de los miembros. Keller et al., (1977) describen que a nivel distal de la articulación del codo es frecuente el desvío lateral, similar a lo que ocurría con nuestro animal, notorio mientras el animal se encontraba en estación.

Barreto-Coelho et al., (2010) sostienen que los animales afectados por artrogriposis si nacen vivos tienden a sobrevivir escasos días. De acuerdo a Leipold et al., (1969) se menciona un caso de un ternero afectado que lo máximo que sobrevivió fue durante 11 días, pero de acuerdo a lo comunicado por el propietario la mayor parte de ese tiempo permaneció en decúbito lateral, emitiendo gemidos frecuentes indicando una mala calidad de vida. Los restantes terneros de ese estudio se encontraban alertas, pero alrededor del tercer o quinto día la condición parecía deteriorarse rápidamente hasta su muerte. Muy pocos animales alcanzan una sobrevida tan extensa como la de nuestra ternera que vivió 6 meses hasta ser eutanasiada por el veterinario del predio.

En las articulaciones y regiones afectadas por esta malformación se han descrito diferentes grados de expresividad para el defecto de artrogriposis en terneros recién nacidos. En este caso de estudio la ternera tuvo un menor grado de afección de la enfermedad que le permitió una sobrevida de varios meses sin los típicos defectos asociados, superando la etapa posnatal. Lo contrario ocurre con el cuadro descrito por Lucy et al, (2010) donde la ternera de estudio presentó un cuadro de artrogriposis en las cuatro extremidades con asociación de graves anomalías que le imposibilitaron la supervivencia una vez nacida.

La artrogriposis puede presentarse como una única lesión o asociarse con otros defectos congénitos. Las malformaciones más frecuentes son paladar hendido, hidrocefalia, hidranencefalia, escoliosis, cifosis, tortícolis y espina bífida (Nawrot et al., 1980). La asociación con paladar hendido es la más común reportada en bovinos (Agerholm et al., 2016; Duchesne y Eggen, 2005; Leipold et al., 1969; Sartelet et al., 2015), aunque se observa principalmente en la raza Charolais, Aberdeen Angus y Holstein Friesian (Leipold et al., 1970; Romero et al., 2020; Sitali et al., 2017). Un hallazgo clínico-patológico que diferencia las causas exógenas de las endógenas, es que en la artrogriposis hereditaria la condición de paladar hendido como anomalía asociada al cuadro es un descubrimiento frecuente, en cambio, cuando la causa es ambiental ocurre de manera esporádica (Keeler et al., 1977). En el presente caso, no hubo tal defecto en el paladar, pero se pudo identificar que la ternera presentaba braquignatismo superior. De forma similar, otros autores han comunicado casos de artrogriposis en la raza Jersey que presentaron braquignatismo, pero inferior (Greene et al., 1974; Lucy et al., 2010). En la ternera estudiada, se observó además una leve concavidad en el perfil fronto nasal, similar a lo observado por otros autores (Singh y Little, 1972).

Leipold et al. (1970) presentaron un cuadro de artrogriposis a nivel de miembros pelvianos, el mismo determinó que la articulación coxofemoral y la articulación tarsal estaban extendidas, mientras que las articulaciones femorotibiales, metatarsales y falangicas se encontraban flexionadas. El animal de este estudio no tenía artrogriposis en estas extremidades. Sin embargo, las mayores

alteraciones tanto a nivel cartilaginoso y óseo se encontraban en las articulaciones coxofemorales, que presentaban amplias lesiones en cartílago y hueso subcondral. Hacia dorso craneal del acetábulo se apreciaba una neoformación en forma de cúpula, sugestiva de osteólisis y remodelación ósea, y osificación exuberante. El fémur mostraba una extensión considerable de las lesiones a nivel de la cabeza, cóndilos y tróclea, posiblemente esta distribución diferencial se deba a la sobrecarga biomecánica en estas estructuras.

La mayoría de los autores afirman que las rótulas generalmente aparecen alteradas tanto en tamaño como en su constitución tisular. En aquellos animales con un cuadro de artrogriposis severa en sus miembros pelvianos, las rótulas se encuentran afectadas con mayor gravedad (Leipold et al., 1970). A pesar de que nuestro animal de estudio no presentó lesiones artrogrípóticas en estos miembros, sí se constató la presencia de rótulas hipoplásicas con erosiones osteocartilaginosas. En cuanto a las características de este hueso, se observa que en los animales afectados con artrogriposis de los miembros pelvianos las rótulas son completamente cartilaginosas (Singh y Little, 1972), hallazgo no identificado en este caso.

La columna vertebral también puede aparecer frecuentemente afectada en los casos de artrogriposis, observándose fusión atlanto-occipital, cifosis, lordosis, escoliosis, tortícolis y espina bífida (Leipold et al., 1993). Urrego et al. (2017) describen que un caso de artrogriposis con rotación cervical a la derecha, afectando principalmente a nivel de vértebras C4, C5 y C6, con tortícolis. La ternera de este estudio no presentaba alteraciones a destacar en la columna vertebral, sí se observaron lesiones erosivas en el cartílago articular y hueso subcondral de la articulación atlanto-axial y cóndilo occipital izquierdo. Análogamente, se han descrito defectos en la articulación atlanto-occipital en varios casos de artrogriposis, aunque no especifican de qué tipo (Leipold et al., 1993).

7.2 Hallazgos en el estudio citogenético

En relación al estudio citogenético se han reportado diferentes alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas en casos de malformaciones en los miembros en humanos y bovinos. Dentro de las alteraciones cromosómicas numéricas en humanos se ha observado una monosomía autosómica que afectó a uno de los cromosomas del grupo C, en un caso de amelia total. Si bien no se identificó el par cromosómico afectado, probablemente involucró al cromosoma 7, 8, 10 o al 11 (Pawlowitzki et., al 1973). Asimismo, se ha comunicado un caso de tetramelia relacionado a una trisomía del cromosoma 8 en mosaico (Gotze et al., 1999). En esta tesis, no se observaron alteraciones cromosómicas numéricas, salvo poliploidías en las terneras utilizadas como control, en una baja frecuencia (menor a 2%), atribuibles al cultivo *in vitro*.

Por otro lado, también se han identificado alteraciones cromosómicas estructurales en humanos relacionadas con malformaciones en el esqueleto apendicular. Ejemplos de estas son una deleción intersticial en el brazo q del cromosoma 7 en un bebé con ectromelia (Morey y Higgins, 1990). Se han reportado defectos congénitos relacionados a la existencia de cromosomas en anillo, por ejemplo, un caso de un niño con amelia donde se encontró una deleción en el brazo q del cromosoma 4 con posterior formación de cromosoma en anillo con el segmento delecionado (Hou y Wang, 1996). Asimismo, un joven de 23 años con cromosoma en anillo r(14)(p13q32.33) se presentó con malformaciones en el desarrollo de miembros inferiores, pie zambo, además de otros defectos a nivel de cráneo. El caso de un paciente de 22 años, con cromosoma en anillo r(10)(p15.3q26.13) se vinculó con piernas semiflexionadas y torcidas, acortamiento del hueso cúbito, hipotonía y baja talla. Por último, la presencia del anillo cromosómico r(13)(p13q34) mostró una duplicación junto con deleción terminal de 13q, generando escoliosis lumbar, polidactilia, hipotonía y retraso del desarrollo neuro-psicomotor en un niño de un año (Guilherme et al., 2011). La presencia de una microdeleción en el cromosoma 17 (17q23.1q23.2) se ha asociado con defectos cardíacos y anomalías en los miembros. Los pacientes afectados presentan retraso en el crecimiento, microcefalia, defectos cardíacos principalmente conducto arterioso permeable o comunicación interauricular y anomalías en manos, pies y extremidades (Ballif et al., 2010). Por último, se informó el cuadro de un niño con marcado aumento de fracturas cromosómicas espontáneas en todo el cariotipo, asociado a un retraso grave del crecimiento, aplasia radial, entre otros (Brewer et al., 1997).

Al igual que en los humanos, en los bovinos también se asocian casos de malformaciones congénitas en las extremidades con alteraciones cromosómicas estructurales. Tal es el caso de un ternero que presentaba hemimelia del miembro torácico izquierdo, en el cual se determinaron numerosas aberraciones en su cariotipo, principalmente fragilidad cromosómica, aunque también se observaron deleciones y fusiones céntricas. Asimismo, se observó un aumento en el intercambio de cromátidas hermanas en relación al control sano, indicativo de alta inestabilidad genómica (Di Berardino, Iannuzzi, Fregola y Matassino, 1983).

En un estudio realizado por Nowaka et al. (2007) se describió un caso de polimelia en un ternero Holstein-Friesian, donde se constató la presencia de roturas cromosómicas reflejando una alta inestabilidad genómica. Como se ha visto anteriormente, la fragilidad cromosómica es de las alteraciones más frecuentes observadas en las malformaciones de los miembros. En esta misma línea, Szczerbal et al. (2006) comunicaron una alta frecuencia de roturas cromosómicas, gaps de cromosoma y de cromátida en un caso de amelia bilateral de los miembros torácicos. En nuestro caso, observamos una alta proporción de roturas cromosómicas en el animal con artrogriposis que no fueron observadas en los

animales control. Esto excluye la posibilidad de que las alteraciones encontradas se deban a un efecto de las condiciones de cultivo.

La fractura cromosómica más frecuente se encontró en la región medial del brazo q del cromosoma X. Estos resultados obtenidos en una reevaluación de un mayor número de metafases, se encuentran alineados con el reporte preliminar de este caso (Artigas et al., 2019). Hallazgos similares fueron realizados por Szczerbal et al. (2006) en el caso de amelia bilateral de los miembros torácicos, quienes caracterizan el sitio de fragilidad presumiblemente a nivel de la región Xq24-25. Del mismo modo, Llambí y Postiglioni (1994) señalan en su estudio de bovinos con problemas reproductivos, una alta frecuencia de fragilidad en el cromosoma X, principalmente en la mitad del brazo largo. Debido a que no realizamos bandeo cromosómico, no fue posible identificar con exactitud la banda a la que correspondía el sitio frágil.

8.CONCLUSIÓN

La artrogriposis en los bovinos responde a causas multifactoriales, por lo que es muy difícil poder determinar su origen. Las lesiones anatómicas más características observadas en este caso posiblemente respondan a la distribución de las cargas corporales, dando erosión del cartílago y hueso subcondral en las principales articulaciones. Al igual que en otros defectos congénitos de los miembros, se observó un aumento en la fragilidad cromosómica, particularmente en el brazo q del cromosoma X, que podrían estar relacionados con el cuadro patológico. En esta situación debería considerarse el estudio citogenético de los animales con cuadros similares.

9.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agerholm, J. S., Hewicker-Trautwein, M., Peperkamp, K., y Windsor, P. A. (2015). Virus-induced congenital malformations in cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57(1), 1-14.
- Agerholm, J. S., McEvoy, F. J., Menzi, F., Jagannathan, V., y Drögemüller, C. A. (2016). CHRNA1 frameshift mutation is associated with familial arthrogryposis multiplex congenita in Red dairy cattle. *BMC Genomics*, 17(1), 1-10.
- Ahmady, E.B., y Lisey, M.S.B.L. (2009). Notificación de anomalías em um cordero. *REDVET*, 10(10), 1-10.
- Alsaad, K.M., Alautaish, H.H.N., y Alamery, M.A.Y. (2017). Congenital arthrogryposis-hydranencephaly syndrome caused by Akabane virus in newborn calves of Basrah Governorate, Iraq. *Veterinary World*, 10(9), 1143-1148.
- Anderson, W. I., Langheinrich, K. A., y McCaskey, P. C. (1985). Polymelia in a broiler chicken. *Avian Diseases*, 29(1), 244-245.
- Arroyo, A. (2007). Defectos genéticos en bovinos. *Revista Angus*, 7, 36-42.
- Artigas, R., Vázquez, N., Federici, M.T., y Llambí, S. (2019). Fragilidad del cromosoma x en un caso de artrogriposis bilateral del carpo en un bovino Holstein Friesian. Citogenética animal. *BAG. Journal of Basic and Applied Genetics*, 30(Supl. 1), 81-94.
- Bähr, C., Wittenberg, K., y Distl, O. (2003). Polydaktylie bei einem Deutschen Holsteinkalb Case report polydactyly in a German holstein calf. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 110(8), 333-335.
- Ballif, B.C., Theisen, A., Rosenfeld, J.A., Traylor, R.N., Gastier-Foster, J., Thrush, D. L., ... Shaffer, L.G. (2010). Identification of a recurrent microdeletion at 17q23. 1q23. 2 flanked by segmental duplications associated with heart defects and limb abnormalities. *The American Journal of Human Genetics*, 86(3), 454-461.
- Bamshad, M., Van Heest, A. E., y Pleasure, D. (2009). Arthrogryposis: a review and update. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 91(4), 40-46.
- Barr, M. (1981). Syndactyly. *Angus Journal*, 34-35. Recuperado de http://www.angusjournal.com/ArticlePDF/0181_syndactyly.pdf

- Bayrou, C., Garigliany, M. M., Sarlet, M., Sartelet, A., Cassart, D., y Desmecht, D. (2014). Natural intrauterine infection with Schmallenberg virus in malformed newborn calves. *Emerging Infectious Diseases*, 20(8), 1327.
- Beals, R. K. (2005). The distal arthrogryposes: a new classification of peripheral contractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 435, 203-210.
- Becker, D., Weikard, R., Schulze, C., Wohlsein, P., y Kühn, C. (2020). A 50-kb deletion disrupting the RSPO2 gene is associated with tetradymelia in Holstein Friesian cattle. *Genetics Selection Evolution*, 52(1), 1-13.
- Beever, J. E., y Marron, B.M. (2012). Screening for the genetic defect causing tibial hemimelia in bovines. US Patent 8158356 B2.
- Beever, J. E., y Marron, B. M. (2013). U.S. Patent No. 8,431,346. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Belli, C. B., Molina, L. R. P., y Netto, D. M. (2007). Relato de caso de artrogripose em caprino. *ARS Veterinaria*, 23(2), 67-70.
- Bevan, W. P., Hall, J. G., Bamshad, M., Staheli, L. T., Jaffe, K. M., y Song, K. (2007). Arthrogryposis multiplex congenita (amyoplasia): an orthopaedic perspective. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 27(5), 594-600.
- Brenig, B., Schütz, E., Hardt, M., Scheuermann, P., y Freick, M. (2015). A 20 bp Duplication in Exon 2 of the Aristaless-Like Homeobox 4 Gene (ALX4) Is the Candidate Causative Mutation for Tibial Hemimelia Syndrome in Galloway Cattle. *PLoS One*, 10(6), e0129208.
- Brewer, C. M., Grace, E., Stark, G. D., Gregory, D. W., Howell, R. T., y Fitzpatrick, D. R. (1997). Genomic instability associated with limb defects: case report and review of the literature. *Clinical Dysmorphology*, 6(2), 99-109.
- Browning, J. R., Hayes, E. G., y Lear, A. S. (2020). Spontaneous Appearance and Transmission of Polydactyly in Dexter Cattle. *Case Reports in Veterinary Medicine*, 2020, 6407847.
- Buitkamp, J., Luntz, B., Emmerling, R., Reichenbach, H. D., Weppert, M., Schade, B., Meier, N., y Götz, K. U. (2008). Syndrome of arachnomelia in Simmental cattle. *BMC Veterinary Research*, 4, 39.
- Buitkamp, J., Semmer, J., y Götz, K. U. (2011). El síndrome de aracnomelia en el ganado Simmental es causado por una delección homocigota de 2 pb en el gen del paso 1 de la síntesis del cofactor de molibdeno (MOCS1). *BMC Genomics*, 12(1), 1-10.

- Buoen, L. C., Zhang, T. Q., Weber, A. F., Turner, T., Bellamy, J., y Ruth, G.R. (1997). Arthrogyrosis in the foal and its possible relation to autosomal trisomy Equine. *Veterinary Journal*, 29 (1), 60-62.
- Cardona, A.J, Montes, D.V., y Perdomo, A.S. (2012). Artrogriposis metacarpofalángica bilateral en un mular (eqqus mulus). Reporte de un caso clínico. *RECIA*, 4(2), 498-505.
- Cavanagh, J. A., Tammen, I., Windsor, P.A., Bateman, J.F., Savarirayan, R., Nicholas, F.W., y Raadsma, H. W. (2007). Bulldog dwarfism in Dexter cattle is caused by mutations in ACAN. *Mammalian Genome*, 18(11), 808-814.
- Cobo, E. R., Barbeito, C. G., Fernández, P. E., Monteavaro, C. E., Corbeil, L., BonDurant, R., ...Gimeno, E. J. (2008). Lectinohistoquímica de prepucio y pene de toros infectados experimentalmente con *Tritrichomonas foetus*. *Revista de Medicina Veterinaria*, 89, 137-138.
- Crowe, M. W., y Pike, H. T. (1973). Congenital arthrogyrosis associated with ingestion of tobacco stalks by pregnant sows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 162(6), 453-455.
- Curran, P. L. (1990). *Kerry and Dexter Cattle and other ancient Irish breeds Dublin*. Dublin: The Royal Dublin Society.
- Darin, N., Kimber, E., Kroksmark, A.K., y Tulinius, M. (2002). Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. *Journal of Pediatrics*, 140(1), 61-67.
- De la Sota, M.D. (2005). *Manual de procedimiento Lengua Azul*. Buenos Aires: Dirección Nacional de Sanidad Animal.
- De Oliveira, L. L. N., y Dos Santos, F. C. C. (2020). Malformacao congenita em membros torácicos e anoftalmia en neonato equino- Relato de caso. *Science And Animal Health*, 8(3), 257-267.
- Denholm, L. (2010). *Congenital contractural arachnodactyly ("fawn calf syndrome") in Angus cattle*. Recuperado de <http://www.dpi.nsw.gov.au/agriculture/livestock/health/specific/cattle/ca-angus>
- Denholm, L. J., Beever, J. E., Marron, B. M., Walker, K. H., Healy, P. J., Dennis, J. A., ... Teseling, T. F. (2014). Contractural Arachnodactyly (CA): A congenital recessive marfanoid syndrome with reduced elasticity of muscle connective tissue resulting from a large (~58 kilobase pair) deletion affecting the ADAMTSL3 gene in Angus and Angus influenced cattle breeds. En *Proceedings XXVIII World Buiatrics Congress* (Abstract 0305), Cairns, Australia.
- Denholm, L. J., y Martin, L. E. (2011). *Polymelia (supernumerary limbs) in Angus calves Flock and Herd case notes*. Recuperado de <http://www.flockandherd.net.au/cattle/reader/polymelia.html>.

- Dennis, S.M., y Leipold, H.W. (1970). Syndactylism in a neonatal lamb. *Cornell Veterinarian*, 60(1), 23-27.
- Di Berardino, D., Iannuzzi, L., Fregola, A., y Matassino, D. (1983). Chromosome instability in a calf affected by congenital malformation. *Veterinary Record*, 112(18), 429-432.
- Doherty, M. L., Kelly, E. P., Healy, A. M., Callanan, J. J., Crosby, T. F., Skelly, C., y Boland, M.P. (2000). Congenital arthrogyrosis: an inherited limb deformity in pedigree Suffolk lambs. *Veterinary Record*, 146(26), 748-753.
- Dorshorst, B., Okimoto, R., y Ashwell, C. (2010). Genomic regions associated with dermal hyperpigmentation, polydactyly and other morphological traits in the Silkie chicken. *Journal of Heredity*, 101(3), 339-350.
- Drögemüller, C., Leeb, T., Harlizius, B., Tammen, I., Distl, O., Höltershinken, M., ... Eggen, A. (2007). Congenital syndactyly in cattle: four novel mutations in the low density lipoprotein receptor-related protein 4 gene (LRP4). *BMC Genomics*, 8(1), 1-12.
- Drögemüller, C., Rossi, M., Gentile, A., Testoni, S., Jörg, H., Stranzinger, G., ... Leeb, T. (2009). Arachnomelia in Brown Swiss cattle maps to chromosome 5. *Mammalian Genome*, 20(1), 53-59.
- Drögemüller, C., Starke, A., Schmidbauer, S., y Wohlsein, P. (2006). Kongenitaler disproportionaler Zwergwuchs bei Deutschen Holsteins. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere*, 34(03), 148-154.
- Drögemüller, C., Tetens, J., Sigurdsson, S., Gentile, A., Testoni, S., Lindblad-Toh, K., y Leeb, T. (2010). Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development. *PLOS Genetics*, 6(8), e1001079.
- Duchesne, A., Gautier, M., Chadi, S., Grohs, C., Floriot, S., Gallard, Y., ... Eggen, A. (2006). Identification of a doublet missense substitution in the bovine LRP4 gene as a candidate causal mutation for syndactyly in Holstein cattle. *Genomics*, 88(5), 610-621.
- Duchesne, A., y Eggen, A. (2005). Radiation hybrid mapping of genes and newly identified microsatellites in candidate regions for bovine arthrogyrosis-palatoschisis and progressive ataxia based on comparative data from man, mouse and rat. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 122, 28-35.
- Dutra, F. (2016). Monstruosidades y enfermedades genéticas de los bovinos en Uruguay. Su importancia y significado. En Centro Médico Veterinario de Paysandú (Ed.), *Jornadas Uruguayas de Buiatría* (Vol. 44, pp. 41-50). Paysandú: CMVP.
- Dutra Quintera, F. (2017). Enfermedades diagnosticadas. *Archivo veterinario del este*, (20). Recuperado de

http://www.smvu.com.uy/moduloBiblioteca/23_a52814f9/archivosAdjuntos/ano-2017.pdf

- Dyer, I. A., Cassatt, W. A., y Rao, R. R. (1964). Manganese deficiency in the etiology of deformed calves. *Bioscience*, 14(3), 31-32.
- Edwards, J. F., Livingston, C. W., Chung, S. I., y Collisson, E. C. (1989). Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Veterinary Pathology*, 26(1), 33-39.
- Fang, Z. H., Nosková, A., Crysanto, D., Neuenschwander, S., Vögeli, P., y Pausch, H. (2020). A 63-bp insertion in exon 2 of the porcine KIF21A gene is associated with arthrogryposis multiplex congenita. *Animal Genetics*, 51(5), 820-823.
- Fernández, M. E., Campero, C. M., Morrell, E., Cantón, G. J., Moore, D. P., Cano, A., ... Odriozola, E. R. (2007). Pérdidas reproductivas en bovinos causadas por abortos, muertes prematuras, natimortos y neonatos: casuística del período 2006-2007. *Revista de Medicina Veterinaria*, 88, 246-254
- Fernández, M. D. M., Fernández, J. A., Fernández, P. M., Sola, A. G., Jareño, N. M., y Pérez, B. C. (2012). Amnioplasia congénita: importancia de un diagnóstico que ofrece un pronóstico benigno. *Revista española de pediatría*, 68(3), 213-215.
- Fondon, J.W., y Garner, H.R. (2004). Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52), 18058-18063.
- Forin, V. (2010). Artrogriposis. *EMC-Aparato Locomotor*, 43(2), 1-9.
- Genini, S., Malek, M., Spilar, S., Nguyen, T.T., Ménétrey, F., Gebert, S., Hagger, C., ... Vögeli, P. (2004). Arthrogryposis multiplex congenita (AMC), a hereditary disease in swine, maps to chromosome 5 by linkage analysis. *Mamm Genome*, 15(11), 935-941.
- Gentile, A., y Testoni, S. (2006). Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slovenian Veterinary Research*, 43(1), 17-29.
- Gethin, S.A. (1977). Arthrogryposis-palatoschisis in a Charolais herd. *Veterinary Record*, 101(2), 41.
- Giannitti, F., Diab, S.S., Campero, C.M., Borches, A., y Quartucci, C.M. (2008). *Rarezas Teratológicas en animales: exposición de casos*. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/319529420_Reporte_de_un_caso_de_Amorphous_globosus_en_un_roteo_de_bovinos_para_carne.
- Gotze, A., Krebs, P., Stumm, M., Wieacker, P., y Allhoff, E. (1999). Trisomy 8 mosaicism in a patient with tetraamelia. *American Journal of Medical Genetics*, 86(5), 497-498.

- Greene, H. J., Leipold, H. W., y Huston, K. (1974). Bovine congenital skeletal defects. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, 21(10), 789-796.
- Guffy, M., y Leipold, H.W. (1977). Radiology diagnosis of economically important genetic defects in cattle. *Journal of the American College of Radiology*, 18(4), 109-116.
- Guilherme, R. S., Ayres, M. V. F., Kim, C. A., Pellegrino, R., Takeno, S. S., Spinner, N. B., ... Melaragno, M. I. (2011). Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequences. *BMC Medical Genetics*, 12(1), 1-7
- Häfliger, I.M., Letko, A., Murgiano, L., y Drögemüller, C. (2020). De novo stop-lost germline mutation in FGFR3 causes severe chondrodysplasia in the progeny of a Holstein bull. *Animal Genetics*, 51 (3), 466-469.
- Hall, J. G. (2014). Arthrogyrosis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *European Journal of Medical Genetics*, 57(8), 464-472.
- Haubitz, M., Neuenschwander, S., y Vögeli, P. (2012). Porcine arthrogyrosis multiplex congenita (AMC): New diagnostic test and narrowed candidate region. *Molecular and Cellular Probes*, 26(6), 248-252.
- Hereć, S., Milart, Z., y Jastrzebski, M. (1986). Polymelia in lamb. *Folia Morphologica*, 45(2), 129-131.
- Hernández, A. N., González, C., Cerisola, A., Casamayou, D., Barros, G., Castellet, D. L., y Camarot, T. (2015). Artrogriposis múltiple congénita: análisis de los pacientes asistidos en el Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Uruguay. *Revista Médica del Uruguay*, 31(1), 27-31.
- Hirsbrunner, G., Keller, Ch., y Dolf, G. (2002). Polymelia in a Holstein Friesian calf. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 144(6), 289-291.
- Hofstetter, S., Pieńkowska-Schelling, A., Von Rotz, A., y Drögemüller, C. (2019). Unilateral peromelia of the left pelvic limb in a Brown Swiss calf. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 161(1), 59-64.
- Hollander, W. F., y Brumbaugh, J. A. (1969). Web-foot or syndactylism in the fowl. *Poultry Science*, 48(4), 1408-1413.
- Hou, J. W., y Wang, T. R. (1996). Amelia, dextrocardia, asplenia, and congenital short bowel in deleted ring chromosome 4. *Journal of Medical Genetics*, 33(10), 879-881.

- Huffel, X. V., y Moor, A. D. (1987). Congenital multiple arthrogryposis of the forelimbs in calves. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 9(10), F333-F339.
- Inaba, Y., Kurogi, H., y Omori, T. (1975). Akabane disease: epizootic abortion, premature birth, stillbirth and congenital arthrogryposis hydranencephaly in cattle, sheep and goats caused by akabane virus. *Australian Veterinary Journal*, 51, 584-585.
- Johnston, A. (1985). Polymelia in a Hereford-cross calf. *Veterinary Record*, 116(22), 585-586.
- Johnson, E.B., Steffen, D.J., Lynch, K.W., y Herz, J. (2006). Defective splicing of *Megf7/Lrp4*, a regulator of distal limb development, in autosomal recessive mulefoot disease. *Genomics*, 88(5), 600-609.
- Johnson, J. L., Leipold, H. W., Schalles, R. R., Guffy, M. M., Peeples, J. G., Castleberry, R. S., y Schneider, H. J. (1981). Hereditary polydactyly in Simmental cattle. *Journal of Heredity*, 72, 205-208.
- Johnson, J.L., Leipold, H.W., Snider, G.W., y Backer, R.D. (1980). Progeny testing for bovine syndactyly. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(6), 549-550.
- Keeler, R. F., James, L. F., Shupe, J. L., y Va, K. R. (1977). Lupine induced crooked calf disease and a management method to reduce incidence. *Rangeland Ecology & Management/Journal of Range Management Archives*, 30(2), 97-102.
- Kim, C. S., Yeon, S. C., Cho, G. H., Lee, J. H., Choi, M. C., Won, C. G., ... Lee, S. R. (2001). Polymelia with two extra forelimbs at the right scapular region in a male Korean native calf. *Journal of Veterinary Medical Science*, 63(10), 1161-1164.
- Kirkland, P. D. (2015). Akabane virus infection. *Revue scientifique et technique*, 34(2), 403-410.
- Kitano, Y., Ohzono, H., Yasuda, N., y Shimizu, T. (1996). Hydranencephaly, cerebellar hypoplasia, and myopathy in chick embryos infected with aino virus. *Veterinary Pathology*, 33(6), 672-681.
- Kokila, S., Gopal, K., Prabhu, M., y Mayilkumar, K. (2014). Caso inusual de Tetra-Amelia en un ternero mestizo Holstein-Friesian. *Shanlax International Journal of Veterinary Science*, 1(4), 40-41.
- König, H., Gaillard, C., Chavaz, J., Hunziker, F., y Tontis, A. (1987). Prüfung von Schweizer Braunvieh-Bullen auf das vererbte Syndrom der Arachnomelie und Arthrogrypose (SAA) durch Untersuchung der Nachkommen im Fetalstadium. *Tierärztliche Umschau*, 42, 692-697.

- Konovalova, E., Romanenkova, O., Kostyunina, O., y Gladyr, E. (2021). The molecular bases study of the inherited diseases for the health maintenance of the beef cattle. *Genes*, 12(5), 678.
- Konovalova, E. N., Romanenkova, O. S., Volkova, V. V., y Kostyunina, O. V. (2020). DNA analysis of the Russian populations of Aberdeen Angus, Hereford and Belgian Blue cattle. *Archives Animal Breeding*, 63(2), 409-416.
- Kühn, C., Weikard, R., Panicke, L., y Schwerin, M. (1998). Genetic investigation of the defect 'Tetra-dysmelia' in Holstein cattle by application of genetic markers. *Animal Genetics Supplement*, 29, 35.
- Kühn, C., Weikard, R., Panicke, L., y Schwerin, M. (2002). Fibroblast growth factor 10: a potential candidate gene for bovine developmental defect Tetradysmelia? *Proceedings of the World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 7, 19-23.
- Lapointe, J. M., Lachance, S., y Steffen, D. J. (2000). Tibial hemimelia, meningocele, and abdominal hernia in Shorthorn cattle. *Veterinary Pathology*, 37(5), 508-511.
- Lauvergne, J. J. (1962). Nouveau cas de polydactylie hereditaire chez les bovins. *Annales de Zootechnie*, 2, 151-156.
- Lauvergne, J. J. (1978). Anomalies congénitales héréditaires ou non en race bovine Normande. *Annales de génétique et de sélection animale*, 10(1), 131-134.
- Leipold, H. W., Cates, W. F., Radosits, O. M., y Howell, W. E. (1970). Arthrogryposis and associated defects in newborn calves. *American Journal of Veterinary Research*, 31, 1367-1374.
- Leipold, H. W., Cates, W. F., y Howell, W. E. (1970). Adactyly in a grade beef Shorthorn herd. *Canadian Veterinary Journal*, 11, 258-260.
- Leipold, H.W., Dennis, S.M., y Huston, K. (1972a). Congenital defects of cattle: nature, cause, and effect. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 16, 103-150.
- Leipold, H.W., Dennis, S. M., y Huston, K. (1972b). Polydactyly in cattle. *Cornell Veterinarian*, 62, 337-45.
- Leipold, H. W., Dennis, S. M., y Huston, K. (1973). Syndactyly in cattle. *Veterinary Bulletin*, 43, 399-403.
- Leipold, H. W., Hiraga, T., y Dennis, S. M. (1993). Congenital defects of the bovine musculoskeletal system and joints. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 9(1), 93-104.

- Leipold, H. W., Huston, K., Guffy, M. M., y Dennis, S. M. (1969). Ectrodactyly in two beef calves. *American Journal of Veterinary Research*, 30, 1689-1692.
- Leipold, H. W., Oehme, F. W., y Cook, J. E. (1973). Congenital arthrogyposis associated with ingestion of Jimsonweed by pregnant sows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 162(12), 1059-1060.
- Leipold, H. W., Ojo, S. A., y Huston, K. (1974). Genetic Defects of the Skeletal System in Cattle. En *1° World Congress on Genetics Applied to Livestock Production: Symposia* (pp. 35-40). Recuperado de <http://www.wcgalp.org/system/files/proceedings/1974/genetic-defects-skeletal-system-cattle.pdf>
- Leipold, H. W., Saperstein, G., Swanson, R., Guffy, M. M., y Schalles, R. (1977). Inheritance of tibial hemimelia in Galloway cattle 1. *Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie*, 94(1-4), 291-295.
- Leipold, H. W., y Dennis, S. M. (1972). Syndactyly in a pig. *Cornell Veterinarian*, 62(2), 269-273.
- Lértora, W. J. (2003). Diarrea viral bovina: actualización. *Revista veterinaria*, 14(1), 42-51.
- Lettice, L.A., Hill, A.E., Devenney, P.S., y Hill, R.E. (2007). Point mutations in a distant sonic hedgehog cis-regulator generate a variable regulatory output responsible for preaxial polydactyly. *Human Molecular Genetics*, 17(7), 978-985.
- Little, P. B. (1997). Enfermedades neurológicas de los bovinos. En Centro Médico Veterinario de Paysandú (Ed.), *Jornadas Uruguayas de Buiatría* (Vol. 25, pp. 98-100). Paysandú: CMVP.
- Lomo, O.M. (1985). Arthrogyposis and associated defects in pigs: indication of simple recessive inheritance. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 26(3), 419.
- Llambí, D.S., y Arruga, L. M. (2018). Enfoque genético al “deja vu” de las malformaciones congénitas en animales domésticos. En S. Llambí y M.V. Arruga, *Selecciones de genética veterinaria* (pp. 59-74). Zaragoza: Linza.
- Llambí, S., y Postiglioni, A. (1994). Localization of the fragile X chromosome break in Holstein-Fresian cattle (*Bostaurus*). *Theriogenology*, 42 (5), 789-794.
- Lleonart, I.R., Ibarra, A.B., y Gasca, S.A.G (2016). Rarezas Teratológicas en animales: exposición de casos. *REDVET*, 17(5), 1-8.

- Lucy, K.M., Indu, V.R., Chungath, K.R., y Thankachen, K.C. (2010). Arthrogyposis and Associated Defects in A Newborn Calf. *Indian Journal of Animal Research*, 44(2), 107-112.
- Macêdo, J.T., Lucena, R.B., Giaretta, P.R., Kommers, G.D., Figuera, R.A., Irigoyen, L.F., y Barros, C.S. (2011). Defeitos congênitos em bovinos da Região Central do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31(4), 297-306.
- Maclachlan, N. J. (2011). Bluetongue: history, global epidemiology, and pathogenesis. *Preventive Veterinary Medicine*, 102(2), 107-111.
- Macri, F., Ciotola, F., Rapisarda, G., Lanteri, G., Albarella, S., Aiudi, G... Marino, F. (2014). A rare case of simple syndactyly in a puppy. *Journal of Small Animal Practice*, 55(3), 170-173.
- Magnano, G., Rossi, D., y Gonzalez, E. (2007). Artrogriposis congénita en terneros: descripción de 2 brotes en rodeos de cría. *Recevet*, 2(12), 1-7.
- Mahapatra, P.K., Mohanty-Hejmadi, P., y Dutta, S. K. (2001). Polymelia in the tadpoles of *Bufo melanostictus* (Anura: Bufonidae). *Current Science*, 1447-1451.
- Mahomoud, K.G.H., Mobarak, M.S., y Farghaly, A.A. (2006). Effect of dietary restriction on genetic material and reproductive performance in rabbit. *Egyptian Journal of Genetics and Cytology*, 35, 129-143.
- Manouvrier-Hanu, S., Holder-Espinasse, M., y Lyonnet, S. (1999). Genetics of limb anomalies in humans. *Trends in Genetics*, 15(10), 409-417.
- Marrube, G., Pinto, G., Robledo, G., y Rozan, F. (2005). *Bases para el diagnóstico de las enfermedades hereditarias en los animales domésticos*. Recuperado de <http://www.fvet.uba.ar/areas/archgenetica/diagnosthereditarias.pdf>
- Mederos, A., y Hirigoyen, D. (1998). Relevamiento epidemiológico de diarrea viral bovina: rinotraqueitis infecciosa bovina y leucosis bovina en predios lecheros del noreste de Uruguay. En Centro Médico Veterinario de Paysandú (Ed.), *Jornadas Uruguayas de Buiatría* (vol. 26, pp. 19-20). Paysandú: CMVP.
- Montes, V. D., Espitia, P. A., y Manrique, E. P. (2012). Descripción de polimelia en un ternero Brahman comercial reporte de un caso. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, 4(1), 259-265.
- Morath-Huss, U., Drögemüller, C., Stoffel, M., Precht, C., Zanolari, P., y Spadavecchia, C. (2019). Polymelia in a chimeric Simmental calf: nociceptive withdrawal reflex, anaesthetic and analgesic management, anatomic and genetic analysis. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1-8.

- Morey, M. A., y Higgins, R. R. (1990). Ectro-amelia syndrome associated with an interstitial deletion of 7q. *American Journal of Medical Genetics*, 35(1), 95-99.
- Morrill, E. L. (1945). A new sex-linked defect in cattle. *Journal of Heredity*, 36(3), 81-82.
- Murgiano, L., Jagannathan, V., Benazzi, C., Bolcato, M., Brunetti, B., Muscatello, L.V., ... Drögemüller, C. (2014). Deletion in the EVC2 gene causes chondrodysplastic dwarfism in Tyrolean Grey cattle. *PLoS One*, 9(4), e94861.
- Murondoti, A., y Busayi, R. M. (2001). Perineomelia, polydactyly and other malformations in a Mashona calf. *The Veterinary Record*, 148, 512–513.
- Murphy, A. M, MacHugh, D. E, Park, S. D, Scraggs, E., Haley, C.S, Lynn, D.J, ... Doherty, M.L. (2007). Mapeo de ligamiento del locus para la artrogriposis ovina hereditaria (IOA) con el cromosoma 5 de oveja. *Mammalian Genome*, 18(1), 43-52.
- Nawrot, P. S., Howell, W. E., y Leipold, H. W. (1980). Arthrogryposis: an inherited defect in newborn calves. *Australian Veterinary Journal*, 56(8), 359-364.
- Neupane, M., Moss, K. D., Avila, F., Raudsepp, T., Marron, B. M., Beever, J. E., ...Neibergs, H. L. (2017). Case Study: Polymelia in a Holstein calf. *Professional Animal Scientist*, 33(3), 378-386.
- Nowacka, J., Urbaniak, K., Antosik, P., Jaskowski, J.M., Frackowiak, H., y Switonski, M. (2007). Polymelia associated with frequent chromosome breaks in a heifer. *The Veterinary Record*, 161(8), 276.
- Obando, C. (2008). Dinámica de infección natural por virus de diarrea viral bovina, erradicación como estrategia para mejorar la productividad de los rebaños. En *Desarrollo Sostenible de Ganadería Doble Propósito*. Recuperado de <https://1library.co/document/q7o0m8ky-dinamica-de-infeccion-natural-por-virus-de-di-arrea-viral-bovina-erradicacion-como-estrategia-para-mejorar-la-productividad-de-los-rebanos.html>
- Organización Mundial de Sanidad Animal. (2018). Diarrea viral bovina. En *Manual terrestre de la OIE*. París: Organización Mundial de Sanidad Animal. Recuperado de https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.04.07_BVD.pdf
- Organización Mundial de Sanidad Animal. (2021). Blue tong. En *Manual terrestre de la OIE*. París: Organización Mundial de Sanidad Animal. Recuperado de <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/bluetongue-2.pdf>
- Panter, K. E., Gardner, D. R., Gay, C. C., James, L. F., Mills, R., Gay, J. M., y Baldwin, T. J. (1997). Observations of Lupinus sulphureus-induced" crooked calf disease". *Rangeland Ecology & Management/Journal of Range Management Archives*, 50(6), 587-592.

- Panter, K. E., Keeler, R. F., James, L. F., y Bunch, T. D. (1992). Impact of plant toxins on fetal and neonatal development: a review. *Rangeland Ecology & Management/Journal of Range Management Archives*, 45(1), 52-57.
- Park, K., Kang, J., Subedi, K.P., Ha, J.H., y Park, C. (2008). Canine polydactyl mutations with heterogeneous origin in the conserved intronic sequence of LMBR1. *Genetics*, 179(4), 2163-2172.
- Pawlowitzki, I. H., Cenani, A., y Frischbier, H. J. (1973). Autosomal monosomy (45, XX, C-) in a human embryo with total amelia and further malformations. *Clinical Genetics*, 4(3), 193-202.
- Pedreira, M., Risalde, M. A., Romero, T. J., Alexandrea, S. D., Núñez, A., Villamor, R. E., ... Sánchez, C.P. (2007). Diarrea vírica bovina: etiología, formas clínicas, distribución del virus y patogenia. *Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, 20(1), 135-158.
- Piñeros, D.R.J. (2013). Schmallerberg (SVB): una nueva enfermedad en rumiantes. *Revista de Medicina Veterinaria*, (26), 101-113.
- Prahlad, K. V., Skala, G., Jones, D. G., y Briles, W. E. (1979). Limbless: a new genetic mutant in the chick. *Journal of Experimental Zoology*, 209(3), 427-434.
- Prasad, V. D., Krishna, N. H., Sreenu, M., y Thangadurai, R. (2010). Arthrogryposis in a Calf. *Veterinary World*, 3(7), 335-336.
- Priester, W. A., Glass, A. G., y Waggoner, N. S. (1970). Congenital defects in domesticated animals: General considerations. *American Journal of Veterinary Research*, 31(10), 1871- 1879.
- Ramadan, R. O. (1993). Hemimelia and ectrodactyly in a Najdi sheep. *Agri Practice*, 14, 30-32.
- Rieck, G. W., y Schade, W. (1975). Arachnomelia (spider limbs), a new hereditary fatal malformation syndrome of cattle. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 82(9), 342-347.
- Rissi, D. R., Pierezan, F., Silva, M. S. E., Flores, E. F., y De Barros, C. S. L. (2008). Neurological disease in cattle in southern Brazil associated with Bovine herpesvirus infection. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(3), 346-349.
- Robb, E. A., Gitter, C. L., Cheng, H. H., y Delany, M. E. (2011). Chromosomal mapping and candidate gene discovery of chicken developmental mutants and genome-wide variation analysis of MHC congenics. *Journal of Heredity*, 102(2), 141-156.
- Rodríguez, P.V., y Sánchez, V.J.M. (2012). El virus de Schmallerberg. *Profesión veterinaria*, 17(77), 1-20.
- Rogers, K. H., Mete, A., McMillin, S., y Shinn, R. (2015). Polymelia and Syndactyly in a Swainson's Hawk (*Buteo swainsoni*). *Journal of Wildlife Diseases*, 52(1), 114-117.

- Rojas, L. I., Bárcenas, I. A., y García, G. S. A. (2016). Rarezas Teratológicas en animales: exposición de casos. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 17(5), 1-8.
- Rojas, M. A., Dyer, I. A., y Cassatt, W. A. (1965). Manganese deficiency in the bovine. *Journal of Animal Science*, 24(3), 664-667.
- Rojas, M., y Walker, L. (2012). Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. *International Journal of Morphology*, 30(4), 1256-1265.
- Romero, A., Briano, C., y Quintela, F. D. (2020). Arthrogryposis multiplex congenita in Aberdeen Angus cattle in Uruguay. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 40, 426-429.
- Romero, B.A. (2017). *Genotipado para MSUD, osteopetrosis y sindactilia en bovinos de carne de la región este de Uruguay* (Tesis de maestría). Facultad de Veterinaria, Udelar, Montevideo.
- Rousseaux, C. G., y Ribble, C. S. (1988). Developmental Anomalies in Farm Animals II. Defining Etiology. *Canadian Veterinary Journal*, 29(1) 30-40.
- Russell, R. G., Doige, C. E., Oteruelo, F. T., Hare, D., y Singh, E. (1985). Variability in limb malformations and possible significance in the pathogenesis of an inherited congenital neuromuscular disease of Charolais cattle (syndrome of arthrogryposis and palatoschisis). *Veterinary Pathology*, 22(1), 2-12.
- Salako, M. A., y Abdullahi, U. S. (1982) Tibial hemimelia in a Bunaji calf. *Veterinary Record*, 110(18), 430.
- Sartelet, A., Druet, T., Michaux, C., Fasquelle, C., Géron, S., Tamma, N., ...Charlier, C. (2012). A splice site variant in the bovine RNF11 gene compromises growth and regulation of the inflammatory response. *PLOS Genetics*, 8(3), e1002581.
- Sartelet, A., Li, W., Pailhoux, E., Richard, C., Tamma, N., Karim, L., Fasquelle, C., ...Charlier, C. (2015). Genome-wide next-generation DNA and RNA sequencing reveals a mutation that perturbs splicing of the phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class H gene (PIGH) and causes arthrogryposis in Belgian Blue cattle. *BMC Genomics*, 16(1), 1-9.
- Shupe, J. L., Binns, W., James, L. F., y Keeler, R. F. (1967). Lupine, a cause of crooked calf disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 151, 198-203.
- Seichter, D., Russ, I., Förster, M., y Medugorac, I. (2011). SNP-based association mapping of Arachnomelia in Fleckvieh cattle. *Animal Genetics*, 42(5), 544-547.
- Singh, N., Dhindsa, S., Singh, R., y Singh, N. (2018). Schistosomus reflexus acompañado de amelia braquial izquierda y contractura de las extremidades restantes en un ternero mestizo. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6, 1277-1279.

- Singh, U.M., y Little, P.B. (1972). Singh, U. M., & Little, P. B. (1972). Arthrogryposis and cleft palate in a Charolais calf. *The Canadian Veterinary Journal*, 13(1), 21-24.
- Sitali, M. C., Mwiinga, D., Mwanza, A. M., Mwaanga, E. S., y Zulu, V. C. (2017). Arthrogryposis Multiplex Congenita from a Holstein Friesian Cow. *Theriogenology Insight*, 7(3), 131-134.
- Skuras, V., Laurena De Brun Méndez, M., Meny, P., Schelotto, F., y Puentes, R. (2021, agosto 4-6). Diagnóstico de agentes etiológicos causantes de aborto en un rodeo de vaquillonas Holando de un campo de recría en Uruguay. En *I Congreso de Microbiología Veterinaria*. CMV, La Plata.
- Szczerbal, I., Stefaniak, T., Dubiel, A., Siembieda, J., Nizanski, W., y Switonski, M. (2006). Chromosome instability in a calf with amelia of thoracic limbs. *Veterinary Pathology*, 43(5), 789-792.
- Takami, M., Yoneda, K., Kobayashi, Y., Moritomo, Y., Kata, S.R., Womack, J.E., y Kunieda, T. (2002). The bovine fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene is not the locus responsible for bovine chondrodysplastic dwarfism in Japanese brown cattle. *Animal Genetics*, 33(5), 351-355.
- Tammen, I., Khatkar, M. S., Cavanagh, J. A .L., Windsor, P. A., Thomson, P. C., y Raadsma, H.W. (2011). Mapping of congenital contractural arachnodactyly in cattle. *Proceedings of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics*, 19, 215-218.
- Tejedor, M.T., Ferrer, L.M., Monteagudo, L.V., Ramos, J.J., Lacasta, D., y Climent, S. (2010). Ovine heritable arthrogryposis multiplex congenita with probable lethal autosomal recessive mutation. *Journal of Comparative Pathology*, 143(1), 14-19.
- Testoni, S., y Gentile, A. (2004). Arachnomelia in four Italian brown calves. *The Veterinary Record*, 155(12), 372.
- Towle, H.A., Blevins, W.E., Tuer, L.R., y Breur, G.J. (2007). Syndactyly in a litter of cats. *Journal of Small Animal Practice*, 48(5), 292-296.
- Tsuda, T., Yoshida, K., Ohashi, S., Yanase, T., Sueyoshi, M., Kamimura, S., ...Yamakawa, M. (2004). Arthrogryposis, hydranencephaly and cerebellar hypoplasia syndrome in neonatal calves resulting from intrauterine infection with Aino virus. *Veterinary Research*, 35, 531-538.
- Urrego, G.G., Vargas, S.L., Ayala, A.D., y Silva, R.C. (2017). Reporte de caso: Artrogriposis congénita asociada a una encefalitis herpética bovina ya la mala disposición de calcio y fosforo en el periodo de lactancia. *REDVET*, 18(5), 1-11.

- Varshney, A. C., Pachauri, S. P., Prakash, P., y Singh, H. (1989). Polymelia in Canine - A Case Report. *Indian Veterinary Journal*, 66(12), 1174.
- Weir, R.P. (2003). Aino Virus. *Australia and New Zealand Standard Diagnostic Procedures*, Recuperado de <https://www.agriculture.gov.au/sites/default/files/sitecollectiondocuments/animal/ahl/ANZSDP-Aino-virus.pdf>
- Whitlock, B. K., Kaiser, L., y Maxwell, H.S. (2008). Heritable bovine fetal abnormalities. *Theriogenology*, 70(3), 535-549.
- Wiedemar, N., Riedi, A.K., Jagannathan, V., Drögemüller, C., y Meylan, M. (2015). Genetic abnormalities in a calf with congenital increased muscular tonus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1418.
- Windsor, P., Kessell, A., y Finnie, J. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia. V: congenital neurogenetic disorders of cattle. *Australian Veterinary Journal*, 89(10), 394-401.
- Young, G.B. (1951). A case of tibial hemimelia in cattle. *British Veterinary Journal*, 107(1), 23-28.