

# Osteopetrosis letal hereditaria (enfermedad de los huesos de mármol) en terneros Aberdeen Angus en Uruguay

## Hereditary lethal osteopetrosis (marble bone disease) in calves Aberdeen Angus in Uruguay



TÉCNICO

Dutra, F.<sup>1</sup>, Baroni, L.<sup>2</sup>, Techera, M.<sup>3</sup>, Quinteros, C.<sup>4</sup>

### RESUMEN

Se reporta el primer diagnóstico de osteopetrosis hereditaria letal en terneros Aberdeen Angus negro y colorado en Uruguay. La enfermedad se diagnosticó en dos rodeos de cría comerciales, el primero en el departamento de Cerro Largo en agosto de 2009 (5 casos, 6,8%) y el segundo en Rocha en noviembre de 2010 (3 casos, 7,5%). Ambos rodeos manejaban vacas Red Angus puras (Cerro Largo) o puras por cruce (Rocha), ambas servidas con toros Red Angus adquiridos en cabañas nacionales. Los terneros afectados eran prematuros y nacían muertos excepto un caso en Cerro Largo que sobrevivió 48 horas. Presentaban abombamiento y deformación huesos de cara y craneo, severo braquignatismo inferior, impacción de molares y ausencia médula ósea en los huesos largos. Histológicamente había osteosclerosis severa con trabéculas condro-óseas densas (esponjosa primaria) que obliteraban la médula ósea de los huesos largos. Uno de los toros y dos vacas, madres de terneros afectados de uno de los rodeos problema resultaron ser portadores de la mutación SLC4A2. La alta incidencia de animales afectados en los rodeos Aberdeen Angus colorado estudiados sugiere que la enfermedad es frecuente en Uruguay.

**Palabras clave:** Osteopetrosis, Bovino, Red Angus, Mutación SLC4A2, Osteoclasto

### SUMMARY

Congenital osteopetrosis was diagnosed in red and black Aberdeen Angus calves from two herds in the east region of Uruguay. Five calves (6.8%) were born dead in a purebred Red Angus herd in August 2009, and 3 (7.5%) in a Red x Black Angus cows in November 2010 (7.5%). Both herds were bred with Uruguayan Red Angus bulls. The major gross findings of two necropsied calves were deformed facial and cranial bones, severe brachygnathia, impacted lower molars, and lack of bone marrow cavities in the long bones. Histopathological examination revealed abnormal bone resorption which resulted in persistence of primary spongiosa obliterating the bone marrow cavities. Blood samples from one bull and two dams from one of the affected herds were identified as carriers for the SLC4A2 mutation. It is suggested that the mutation is widespread in Red Angus herds in Uruguay.

**Key words:** Osteopetrosis, Bovine, Red Angus, mutation SLC4A2, Osteoclast

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de origen genético son una causa de preocupación creciente en todo el mundo. Los métodos modernos de mejoramiento genético en bovinos se basan cada vez más en tecnologías reproductivas tales como la inseminación artificial, la ovulación múltiple y transferencia de embriones, fertilización *in vitro* y un creciente comercio internacional de germo-plasma de toros y vacas de élite; esto ha permitido propagar rápidamente en todo el mundo características productivas económicamente valiosas de unos pocos animales selectos (Agerholm, 2007; Windsor y col., 2011). Pero como todo individuo es portador de algún gen defectuoso, el progreso genético ha ido acompañado en numerosos países de la aparición con alta incidencia de enfermedades genéticas raras, con gran impacto en la producción y el bienestar animal (Agerholm, 2007; Meydan y col., 2010; Windsor y col., 2011). Uruguay no es ajeno a esto, ya que numerosas enfermedades hereditarias se han detectado en el país en los últimos años (Llambí, 2002; Kelly y col. 2011). Por lo tanto, hoy más que nunca, es importante reportar todo tipo de malformaciones congénitas y desarrollar programas na-

cionales de control de enfermedades hereditarias para evitar la difusión de genes deletéreos (Agerholm, 2007).

La osteopetrosis, también conocida como enfermedad de los «huesos de mármol» o enfermedad de Albers-Schönberg, es un grupo de enfermedades genéticas raras del esqueleto del hombre y los animales (Tolar y col., 2004; Thompson, 2007). Está causada por una falla en la diferenciación o función de los osteoclastos, células multinucleadas de origen hematopoyético responsables de la resorción ósea y el modelado/remodelado del esqueleto (Thompson, 2007; Askmyr y col., 2008). El crecimiento en longitud y la formación de tejido óseo son normales, pero como resultado de la falla osteoclastica las trabéculas de hueso esponjoso primario se acumulan en la cavidad medular, la metafisis no se reduce para formar la diáfisis y la ausencia de modelado óseo causa malformaciones esqueléticas generalizadas, especialmente severas en el cráneo y los huesos largos (Stark y Savarirayan, 2009; O'Toole y col., 2011). A pesar de que son más densos, los huesos son más frágiles y están predispuestos a fracturas patológicas (Thompson, 2007; Stark y Savarirayan, 2009). En el hombre se reconoce una forma congénita, letal, que

<sup>1</sup>DILAVE Miguel C Rubino, Laboratorio Regional Este, Treinta y Tres, Uruguay, fdutra@mgap.gub.uy

<sup>2</sup>Ejercicio liberal, Florencio Sánchez 570, Melo, Uruguay, enlvet@gmail.com

<sup>3</sup>Ejercicio liberal, 25 de Agosto y Misiones, Lascano, Uruguay, agroveterinariaquebracho@hotmail.com

<sup>4</sup>DILAVE Miguel C Rubino, Laboratorio Regional Este, Treinta y Tres, Uruguay, cquinteros@mgap.gub.uy

Recibido: 5/3/12 Aprobado: 14/3/12

se hereda como un carácter autosómico recesivo y una forma más benigna, autosómica dominante, que se manifiesta en la adolescencia o adultez (Van Hu y col., 1997; Stark y Savarirayan, 2009; Tolar y col., 2004). La mayoría de los casos de osteopetrosis descriptos en animales son similares a la forma recesiva maligna humana, incluyendo la osteopetrosis bovina (Leipold y col., 1970; Leipold y Cook, 1977; Thompson, 2007), equina (Nation y Klavano, 1986; Berry y col., 1994), murina (Josephsen y col., 2009; Wu y col., 2009), canina (Riser y Fankhauser, 1970) y la de ciervos consanguíneos de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) (Smits y Bubenik, 1990). El proceso de reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos es muy complejo y está bajo control de numerosos genes (Tolar y col. 2004), existiendo más de 20 mutaciones diferentes identificadas en la osteopetrosis del hombre, ratones de laboratorio y animales (Askmyr y col., 2008; Stark y Savarirayan, 2009).

En el bovino, la osteopetrosis congénita (<http://omia.angis.org.au>, OMIA 000755) es típicamente una enfermedad autosómica recesiva de la raza Aberdeen Angus, principalmente de la variedad colorada (raza Red Angus en algunos países) y menos frecuente en la variedad negra (Leipold y col., 1970; Huston y Leipold, 1971). Los terneros afectados nacen prematuros (250-275 días de gestación) y usualmente muertos o, raramente, nacen vivos y sobreviven postrados durante 1-7 días (Leipold y Cooke, 1977; O'Toole y col., 2011). Se reconocen fácilmente ya que presentan la frente abovedada, braquignatismo inferior, amontonamiento de los molares y los huesos largos son más densos y carecen de cavidad medular (Leipold y col., 1970; Thompson, 2007). La falla osteoclástica es debida a una mutación del gen SLC4A2, localizado en el cromosoma bovino 4, el cual codifica para una proteína de intercambio aniónico  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  que es fundamental para mantener el pH ácido en las lagunas de resorción (Meyers y col., 2010). Mutaciones similares se han encontrado en ratones de laboratorio, pero no en el hombre (Wu y col., 2008; Josephsen y col., 2009). El fenotipo de osteopetrosis se ha observado también en la raza Hereford, Simmental y Holando (Leipold y Cook, 1974; Thompson, 2007), pero se desconoce si la mutación responsable es la misma que en la raza Angus.

Históricamente, la osteopetrosis en la raza Aberdeen Angus irrumpió con alta incidencia en EE.UU. y Canadá en los años 1960 y 1970; Leipold y col. (1971) reportaron 23 terneros afectados en 3 rodeos en 1967 y 1968, en tanto Greene y col. (1974) registraron más de 120 casos entre 1967 y 1973. La enfermedad luego disminuyó gracias a las pruebas de progenie y la práctica del «scrúpulo de pedigrí», es decir, evitando la compra o uso de líneas de pedigrí sospechosas (Meyers y col., 2010). La enfermedad resurgió en el 2005 en la raza Red Angus, con numerosos casos demostrados en los laboratorios de diagnóstico de Wyoming, Nebraska, Missouri y Kansas en EE.UU. y Saskatchewan en Canadá (Wight-Carter, 2006; Nietfield, 2007; Meyers y col. 2010).

En el presente trabajo se reporta el primer diagnóstico de osteopetrosis letal hereditaria en terneros de raza Aberdeen Angus colorado y negro en Uruguay.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los diagnósticos anatomopatológicos se realizaron en el Laboratorio Regional Este, DILAVE Miguel C. Rubino, Treinta y Tres, Uruguay. Se estudiaron dos terneros mortinatos, el primero de raza Red Angus (caso N° 1) nacido en agosto de 2009 en un predio de la 10ª sección policial de Cerro Largo, y el segundo cruza Aberdeen Angus negro x colorado (caso N° 2) nacido en noviembre de 2010 en un predio de la 3ª sección policial de Rocha. Ambos eran predios de cría, de tipo comercial, que compraban toros en cabañas Red Angus nacionales.

Los animales se sometieron a un examen *post-mortem* completo y a una investigación detallada del esqueleto de acuerdo a la metodología recomendada (Thomson, 2007). Los huesos largos (húmero, radio, cúbito, fémur, tibia, metatarso y metacarpo) y las falanges de uno de los lados del animal se desarticularon, se bi-seccionaron sagitalmente, se lavaron con cepillo blando y agua a presión, y se examinaron cuidadosamente. El cráneo se separó cuidadosamente nivel de la articulación atlanto-occipital, se retiró la calvaria, se extrajo el encéfalo intacto, se separó la mandíbula entera y luego se cortó longitudinalmente para examinar los huesos de la base del cráneo y los cornetes nasales. Las vértebras cervicales se desarticularon individualmente, mientras que el resto de la columna vertebral se cortó longitudinalmente. Los huesos enteros restantes y los huesos seccionados se limpiaron de músculo y tejidos blandos, se hirvieron en agua por 1-2 horas y se blanquearon con hipoclorito de sodio diluido. Muestras de distintos huesos, incluyendo cortes de epífisis, placa de crecimiento, esponjosa primaria y metáfisis, se fijaron en formol bufferado al 10%, se descalcificaron en ácido fórmico, se incluyeron en parafina, se cortaron a 6-7  $\mu\text{m}$ , y se colorearon con Hematoxilina de Harris y Eosina.

Para confirmar el origen genético de la enfermedad, muestras de sangre de los dos toros y 3 de las 5 vacas del rodeo de Cerro Largo que parieron terneros afectados, incluyendo la madre del ternero N° 1, se impregnaron en papeles de filtro Whatman Cards FTA® y se enviaron a uno de los laboratorios aprobados por la Red Angus Association of America para el diagnóstico molecular por marcadores de ADN de la osteopetrosis (Igenity®, Merial Canada Inc., Calgary, AB).

## RESULTADOS

### Datos clínicos y epidemiológicos

En el primer foco se afectaron cinco (6,8%) terneros en un rodeo de 73 vacas Red Angus de primera cría de 4 años de edad servidas con dos toros de raza Red Angus. Todos los terneros enfermos nacieron en agosto de 2009 al comienzo de la parición, dentro de las primeras 10 vacas paridas, por lo que probablemente eran prematuros. Los neonatos tenían la «mandíbula corta» (braquignatismo) y todos, excepto uno, fueron encontrados muertos; el único ternero nacido vivo quedó caído en el campo, flácido y murió entre 24 a 48 horas posparto. Uno de los toros había sido adquirido en una cabaña Red Angus del departamento de Tacuarembó 6 años antes, por lo que el productor suponía que algunas de las vaquillonas podían ser hijas de ese toro, mientras que el otro reproductor provenía de una cabaña Red

Osteopetrosis letal hereditaria en terneros Aberdeen Angus

Angus de Rocha y era el segundo año que trabajaba en el rodeo. La enfermedad no se había observado anteriormente en el rodeo Aberdeen Angus colorado, ni tampoco en los otros rodeos de vacas Aberdeen Angus negras servidas con toros negros del mismo predio.

El segundo foco, en Rocha, ocurrió en un rodeo de cría de 40 vacas de raza Aberdeen Angus negras y cruza negra x colorada, adultas, servidas con un toro Red Angus adulto adquirido dos años atrás. En noviembre de 2010 nacieron 3 (7,5%) terneros braquignáticos muertos a término. Algunos de los terneros tuvieron que ser ayudados durante el parto observándose por parte del productor que los huesos largos se fracturaban fácilmente al extraerlos. Este predio tenía antecedentes de varios años de neonatos inviables que nacían con la «mandíbula corta» y la lengua de afuera. Tres años antes se había comprado un toro en una cabaña Red Angus de la zona, el cual se usó durante dos períodos con vaquillonas Aberdeen Angus negras y cruza negra x colorada, de las cuales nacieron 3 terneros braquignáticos el primer año y otros 2 el segundo año, por lo que el toro fue eliminado.

### Hallazgos patológicos

Los dos neonatos afectados eran machos, tenían el cuerpo corto y grueso, el cráneo abovedado, la cara corta con la nariz desviada y presentaban un severo braquignatismo inferior de aproximadamente 4-5 cm, con los incisivos parcialmente erupcionados y desordenados (Figura 1). La mandíbula tenía los molares amontonados en el medio de la rama mandibular, las apófisis coronoides y condilar estaban parcialmente fusionadas y arqueadas hacia atrás, el ángulo mandibular era muy prominente y faltaba el foramen mental y el cóndilo articular (Figura 2). En el ternero N° 1 la lengua estaba mutilada por carroñeros, mientras que en el caso N° 2 estaba muy protruida. Ninguno de los animales había respirado pero ambos tenían hemorragias, pero no trombos, en las arterias umbilicales, indicando que la muerte se produjo durante el parto o inmediatamente después de nacer. Excepto el cerebro el resto de los órganos internos eran normales.

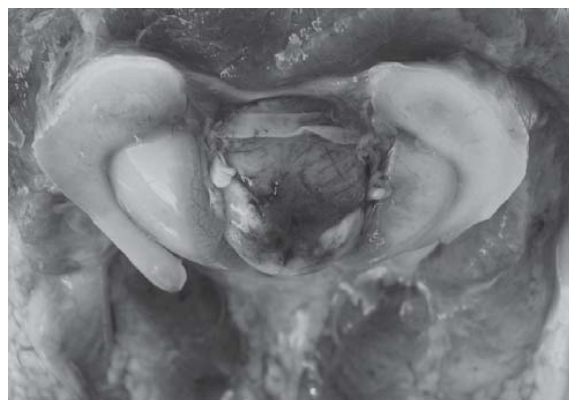


**Figura 1.** Braquignatia inferior severa en ternero Aberdeen Angus colorado (Caso 1).



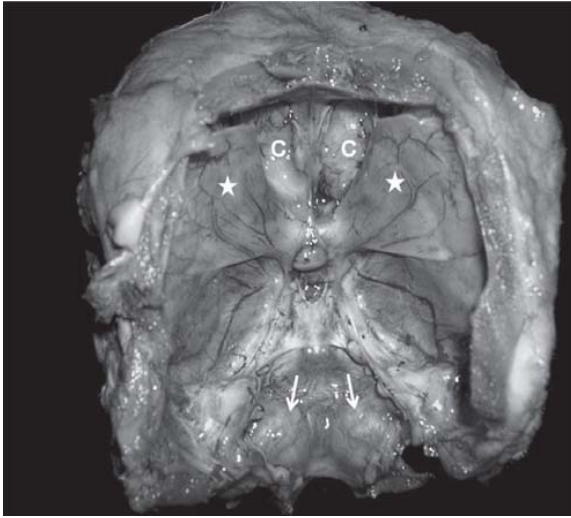
**Figura 2.** Mandíbula con impacción de molares, arqueamiento y fusión de procesos coronoides y condilar (flecha) (Caso 1).

Ambos animales presentaban malformaciones severas en el cráneo y el encéfalo. La bóveda craneana era más estrecha y tenía numerosas irregularidades y salientes óseas en su interior, principalmente en la fosa craneana rostral y caudal (Figura 3). Ros-tralmente, la lámina cribosa del etmoides era gruesa y estaba parcialmente cubierta por ambas alas del hueso presfenoides, que eran salientes hacia el interior del cráneo (Figura 3). En la fosa craneana caudal, el hueso basi-occipital (*pars basilaris*) - que soporta la médula oblonga y el obex- estaba constreñido por dos grandes engrosamientos internos de los cóndilos occipitales (Figura 3). El encéfalo aparecía aplanado dorso-ventralmente con los lóbulos parietales focalmente abollados por un



**Figura 3.** Hernia de cerebelo y médula oblonga dentro del *foramen magnum* o malformación de Arnold-Chiari tipo II (Caso 1).

engrosamiento de la sutura fronto-parietal. Como resultado de la estrechez de la cavidad craneana el vermis cerebeloso, obex y médula oblonga en ambos terneros se encontraban herniados dentro del *foramen magnum* (malformación de Arnold-Chiari tipo II) (Figura 4). Al corte sagital, se observó que los huesos frontales y los de la base del cráneo eran gruesos y sólidos faltando el seno esfenopalatino y los senos frontales; el hueso nasal estaba curvado ventralmente y los cornetes nasales eran



**Figura 4.** Deformaciones óseas severas en interior de la cavidad craneana (Caso 2). Se destacan las imperfecciones de lamina cribosa (C), alas del presfenoides salientes (estrellas) y constricción de la *pars basilaris* por engrosamientos internos de cóndilos occipitales (flechas).

osteocartilaginosos, compactos y llenaban completamente las cavidades nasales obstruyendo los pasajes aéreos (Figura 5). Todos los huesos largos eran sólidos, sin cavidad medular. La diáfisis era estrecha y ambas metáfisis aparecían muy ensanchadas, lo que les daba un aspecto similar a una «pesa de gimnasia» o de «doble matraz de Erlenmeyer» (Faden y col. 2009). Los huesos eran duros pero se fracturaban fácilmente cuando se aplicaba una fuerza de rotación a nivel de la unión del metáfisis-diáfisis. Al corte sagital, la cavidad medular estaba ocupada por hueso esponjoso endocondral que ocupaba completamente la médula ósea formando una estructura característica de «doble-cono» con la base de cada cono en contacto con la placa de

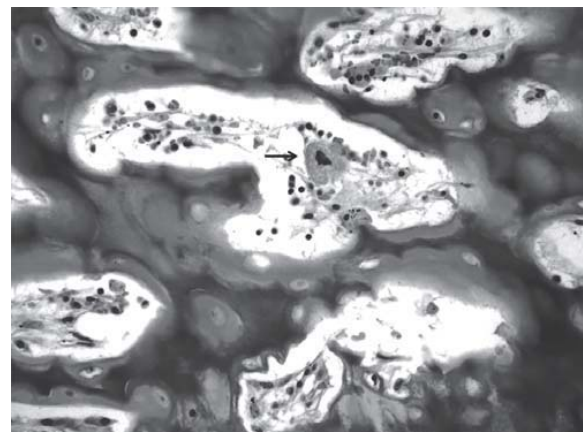


**Figura 5.** Corte sagital de cráneo mostrando ausencia de senos esfenopalatino y senos frontales y cornetes nasales grandes obstruyendo los pasajes aéreos (Caso 2).

crecimiento y el ápice apuntando hacia la diáfisis (Figura 6). La estructura en doble-cono estaba presente en todos los huesos, incluyendo los huesos cortos y las vertebras, pero era más evidente en el húmero. Las articulaciones y las placas de crecimiento de todos los huesos eran normales. Histológicamente, en todos los huesos procesados había osteosclerosis difusa y severa. La superficie cortical externa de los huesos presentaba evidencia de formación ósea mientras que en la superficie interna no había signos de resorción ósea. La epífisis, metáfisis y médula ósea estaban completamente rellenas de múltiples trabéculas condro-óseas persistentes, típicamente formadas por espículas de cartílago hialino en el centro y hueso inmaduro alrededor (esponjosa primaria) (Figura 7). No había lagunas de Howship ni líneas basofílicas de marea (tidemark) ni otros signos de remodelado óseo; los osteoclastos eran escasos, inactivos, estaban libres en los espacios medulares y tenían los núcleos picnóticos (Figura 7).



**Figura 6.** Corte sagital de húmero de Caso 1 mostrando la cavidad medular rellena de esponjosa primaria dispuesta en «doble cono» (estrellas). Las metáfisis están ensanchadas y las placas de crecimientos son normales



**Figura 7.** Corte histológico de metáfisis distal de húmero (Caso 1). Se observan las trabéculas condro-óseas interconectadas, los osteoclastos necróticos (flecha) y la ausencia de lagunas de Howship. H&E, 400x.

### Diagnóstico molecular

Uno de los dos toros que trabajaron en el rodeo de Cerro Largo y dos de las tres vacas madres de los terneros afectados, incluyendo la madre del Caso 1, resultaron portadores de la mutación del gen SLC4A2. La prueba no se pudo realizar en la tercera vaca. El test de PCR empleado para el diagnóstico de esta enfermedad tiene una tasa de error 1 en 10.000 (Meyers y col., 2010). Por lo tanto, la mutación del gen SLC4A2 como la causa de la osteopetrosis queda comprobada en Uruguay.

### DISCUSIÓN

El presente trabajo demuestra por primera vez la existencia de la osteopetrosis letal hereditaria en la raza Aberdeen Angus en Uruguay. La enfermedad se diagnosticó por las lesiones esqueléticas características y se confirmó por técnicas de genética molecular.

La combinación de braquignatia inferior, amontonamiento de los molares y ausencia de cavidad medular en los huesos largos es típica de la osteopetrosis bovina y permite realizar fácilmente el diagnóstico a campo (Leipold y col., 1970; Leipold y Cook, 1977; Thompson, 2007). El húmero parece ser el mejor hueso largo para demostrar en la cavidad medular los típicos «dobles conos» de retención de esponjosa primaria que resultan de una falla en la resorción osteoclástica, por lo que este hueso debería cortarse sagitalmente y examinarse en todos los fetos o neonatos Aberdeen Angus sospechosos. Histológicamente, la persistencia de esponjosa primaria, la ausencia de lagunas de Howship y el escaso número de osteoclastos en los huesos largos son hallazgos diagnósticos de la osteopetrosis bovina (Thompson, 2007; O'Toole y col., 2011). Los poco osteoclastos encontrados estaban libres en la médula ósea, carecían de borde en cepillo y presentaban degeneración o apoptosis, en contraste con la osteopetrosis recesiva infantil o maligna -la forma de osteopetrosis humana más parecida a la enfermedad bovina (Tolar y col., 2004; Stark y Savarirayan, 2009)- y la osteopetrosis de los potros Paso Peruano (Nation y Klavano, 1988), enfermedades en las cuales los osteoclastos son morfológicamente normales y su número es normal o está aumentado. Los diagnósticos diferenciales son pocos. La osteosclerosis causada por la infección por el virus de BVD en fetos difiere de la osteopetrosis hereditaria en que la retención de hueso esponjoso es zonal en vez de generalizada como en la osteopetrosis (Scruggs y col., 1995), mientras que la displasia metafisaria reportada en fetos y neonatos de diferentes razas se caracteriza por acumulo intramedular de esponjosa secundaria, en vez de esponjosa primaria (Umemura y col., 1988).

Los rodeos investigados mostraron que la enfermedad es letal. La mayoría de los terneros afectados eran mortinatos o abortos a término, excepto un animal que sobrevivió durante 1-2 días caído en el campo. Los animales nacidos vivos en la osteopetrosis son muy raros y nunca sobreviven más de 1-7 días (Leipold y col., 1971; O'Toole y col., 2011). Fenotípicamente estos animales son iguales a los mortinatos, excepto tal vez porque las lesiones encefálicas son algo más leves (O'Toole y col., 2011). Genéticamente, sin embargo, los terneros nacidos vivos son heterocigotos, no homocigotos, para la mutación SLC4A2, abriéndose la posibilidad de que dichos terneros sean en realidad heterocigotos compuestos, es decir, portadores de 2 muta-

ciones diferentes en el mismo locus (O'Toole y col., 2011). Una situación similar ocurre en la osteopetrosis humana debida a diferentes mutaciones en el gen CLCN7 (Tolar y col. 2004; Askmyr y col., 2009). Hay actualmente trabajos de investigación en marcha para determinar las bases moleculares de la osteopetrosis en estos terneros Red Angus heterocigotos para la mutación SLC4A2 (O'Toole y col., 2011).

La compresión de la corteza parietal por las malformaciones craneanas y la hernia de cerebelo/médula oblonga son incompatibles con la vida y explican las muertes perinatales (Leipold y col., 1970; O'Toole y col., 2011). Aunque las lesiones neurológicas son más leves en los terneros nacidos vivos (O'Toole y col., 2011), estos animales parecen igualmente inviables debido a la imposibilidad para levantarse y a la severa deformación orofacial y la estenosis de los meatos nasales que les impide mamar y respirar adecuadamente. Las deformaciones internas de la bóveda craneana, especialmente las salientes del presfenoides y el engrosamiento de las suturas fronto-parietales, son lesiones únicas de la osteopetrosis bovina y no han sido reportados en humanos ni en otras especies (O'Toole y col., 2011). La especie bovina en general, y la raza Aberdeen Angus en particular, es craneoencefálicamente muy madura al nacimiento (Gore y col., 1994), por lo que es de esperar que una menor resorción ósea por inactividad de los osteoclastos afecte en mayor medida el modelado/remodelado del cráneo en esta especie.

Se determinó que la enfermedad en Uruguay es debida a la mutación del gen SLC4A2, la misma que causa la osteopetrosis en la raza Red Angus en EE.UU y Canadá (Meyers y col., 2010). La mutación SLC4A2 está muy difundida en esos países, reportándose una prevalencia de heterocigotos de 9.4% en toros Red Angus de pedigrí de diferentes líneas de sangre (Meyers y col., 2010) y de hasta 20% en vaquillonas de un rodeo de Wyoming que había usado intensivamente toros portadores de la línea BUF CRK ROMEO (O'Toole y col., 2011). Germoplasma de ésta y otras líneas de toros portadores se han utilizado en cabañas de élite de Uruguay, como puede comprobarse cruzando datos del Catálogo de Pedigrí del Prado del 2010 con el listado de defectos genéticos de la *Red Angus Association of America* (<http://redangus.org/genetics/defects/list/carrier/OS>). En la presente investigación, la osteopetrosis se diagnosticó tanto en rodeos de vacas Aberdeen Angus coloradas puras como en vacas cruza negras x coloradas, todas servidas con toros Red Angus adquiridos en distintas cabañas nacionales. Dado que ambos predios eran de tipo comercial y que la enfermedad ocurrió con relativamente alta incidencia (6,8%, predio N° 1; 7,5%, predio N° 2), es muy factible que el gen de la osteopetrosis haya traspasado los planteles de pedigrí y ya esté difundido en los rodeos generales, tal vez con más frecuencia en el Aberdeen Angus colorado que en el negro. Los defectos deletéreos recesivos sólo se expresan fenotípicamente en estado homocigosis, por lo que pueden pasar años o décadas antes de ser reconocidos, cuando ya están muy diseminados en una población (Agerholm, 2007; Meyers y col., 2010; Windsor y col., 2011). La ocurrencia de la osteopetrosis del gen en ambas variedades se explica porque en Uruguay, a diferencia de EE.UU y otros países, el Aberdeen Angus negro y colorado se mantienen unificados en el mismo registro genealógico, y por lo tanto hay un intercambio más o menos libre de germoplasma entre ambas variedades.

En conclusión, la osteopetrosis letal hereditaria está presente en la raza Aberdeen Angus colorado y negro en Uruguay. La enfermedad es debida a la mutación del gen SLC4A2 y probablemente es más frecuente en la variedad colorada (Red Angus) que en la negra. La mutación probablemente está muy difundida en nuestro país ya que: 1) la enfermedad se presentó en predios comerciales, 2) los toros padres provenían de diferentes cabañas nacionales y 3) la importación de semen de toros portadores que se ha hecho en el país.

#### Agradecimientos

Al Dr. Martín Juan, Merial Uruguay, por las gestiones realizadas para el envío de muestras al Laboratorio Igenity, Canadá, a los compañeros de DILAVE Este, Sra. Stella Vergara y Tec. Henry Machado por la ayuda en el procesamiento de los materiales y a los productores Juan Silva y Jorge Graña por permitirme trabajar en sus establecimientos.

#### Referencias Bibliográficas

- Agerholm JS. (2007). Complex vertebral malformation syndrome in Holstein cattle: the story so far. *Acta Vet Scand* 49 (Suppl 1):S5
- Askmyr MK, Fasth A, Richter J. (2008). Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 140:597-609.
- Berry CR, House JK, Poulos PP, Madigan JE, Woodard JC, Pool RR, Obrien TR, Ackerman N. (1994). Radiographic and pathologic features of osteopetrosis in two Peruvian Paso foals. *Vet Radiol Ultrasound* 35: 355-361.
- Catálogo de Pedigrí Prado (2010). 105ª Exposición Internacional de Ganadería – Aberdeen Angus. Sociedad Criadores Angus del Uruguay, <http://www.angusuruguay.com/archivos/angus-nom-2010.pdf>
- Faden MA, Krakow D, Ezgu F, Rimoin DL, Lachman RS. (2009). The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A*. 149:1334-1345.
- Gore MT, Young RB, Claeys MC, Chromiak JA, Rahe CH, Marple DN, Hough JD, Griffin JL, Mulvaney DR. (1994). Growth and development of bovine fetuses and neonates representing three genotypes. *J Anim Sci* 72:2307-2318.
- Greene HJ, Leipold HW, Hibbs CM, Kirkbride CA. (1974). Congenital osteopetrosis in Angus calves. *JAVMA* 164: 389-395.
- Huston K, Leipold HW. (1971). Hereditary osteopetrosis in Aberdeen Angus calves. 2. – Genetic Aspects. *Ann Génét Sél Anim* 3:419-423.
- Josephsen K, Praetorius J, Frische S, Gawenis LR, Kwon T0, Agre P, Nielsen S, Fejerskov O. (2009). Targeted disruption of the Cl-/HCO3- exchanger Ae2 results in osteopetrosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:1638-1641.
- Kelly EL, Trenchi G, D' Agosto S, Ravagnolo O, Peraza P, Llambí S, Rivero R, Solares E, Dutra F, Moraes J. (2011). Molecular diagnosis of inherited diseases. XXVI World Buiatrics Congress 2010. Santiago de Chile, Chile. Session Genetics and Breeding. CD.
- Leipold HW, Cook JE. (1977). Animal model: Osteopetrosis in Angus and Hereford calves. *Am J Pathol* 86:745-748.
- Leipold HW, Huston K, Dennis SM, Guffy MM. (1971). Hereditary osteopetrosis in Aberdeen Angus calves. 1. - Pathological changes. *Ann Génét Sél Anim* 3:245-253.
- Leipold HW, Doige CE, Kaye MM, Cribb PH. (1970). Congenital osteopetrosis in Aberdeen Angus calves. *Can Vet J* 11:181-185.
- Llambí S. (2002). Estudios citogenético-moleculares de la fragilidad del cromosoma sexual X y enfermedades monogénicas en ovinos de la raza Holando-Uruguay (Bos Taurus). Tesis Doctoral. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza, España: 142 pp.
- McDaniel BT. (2001). Uncontrolled Inbreeding. *J Dairy Sci* 84(E. Suppl.):E185-E186.
- Márquez GC, Speidel SE, Enns RM, Garrick D.J. (2010). Genetic diversity and population structure of American Red Angus cattle. *J Anim Sci* 88:59-68.
- Meydan H, Yildiz MA, Agerholm JS. (2010). Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Vet Scand* 7:52:56.
- Meyers SN, McDaniel TG, Swist SL y col. (2010). A deletion mutation in bovine SLC4A2 is associated with osteopetrosis in Red Angus cattle. *BMC Genomics*.11:337 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/337>
- Nation PN, Klavano GG. (1986). Osteopetrosis in two foals. *Can Vet J* 27:74-77.
- Nietfield J. (2007). Osteopetrosis in calves. *Diagnostic Insights* 2007:3.
- OMIA, Online Mendelian Inheritance in Animals. Reprogen, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. MIA Number: 000755-9913. Last edited: 30/03/2011. World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/OMIA000755/9913/>
- O'Toole D, Swist S, Steadman L, Johnson GC. (2011). Neuropathology and craniofacial lesions of osteopetrotic Red Angus calves. *Vet Pathol* published Online First on July 18 as doi:10.1177/0300985811412621
- Riser WH, Fankhauser R. (1970). Osteopetrosis in the Dog: A Report of Three Cases. *Vet Radiol* 11:29-34.
- Scruggs DW, Fleming SA, Maslin WR, Wayne-Grace A. (1995). Osteopetrosis, anemia, thrombocytopenia, and marrow necrosis in beef calves naturally infected with bovine virus diarrhea virus. *J Vet Diag Invest* 7:555-559.
- Smits B, Bubenik GA. (1990). Congenital osteopetrosis in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *J Wildl Dis* 26:567-571.

26. Stark Z, Savarirayan R. (2009). Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 4:5. <http://www.orjrd.com/content/4/1/5>
27. Thompson K. (2007). Diseases of bone and joints. En: M. Grant Maxie (ed.) Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals. 5a ed. WB Saunders, Edinburgh, Scotland, vol. 1, pp. 2-130.
28. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. (2004). Osteopetrosis. N Engl J Med 351:2839-2849.
29. Umemura T, Fujimoto R, Goryo M, Itakura C. (1988). Persistence of secondary spongiosa in three calves. Vet Pathol 25:312-314.
30. Van Hu W, Bollerslev J, Gram J, Van Hul E, Wuyts W, Benichou O, Vanhoenacker F, Willems PJ. (1997). Localization of a gene for autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease) to chromosome 1p21. Am J Hum Genet 61:363-369.
31. Wight-Carter M. (2006). Inherited and BVD induced osteopetrosis in calves. Kansas Vet Q 9:2-3.
32. Windsor P, Kessell A, Finnie J. (2011). Neurological diseases of ruminant livestock in Australia. V: congenital neurogenetic disorders of cattle. Aust Vet J 89:394-401.
33. Wu J, Glimcher LH, Aliprantis AO. (2008). HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> anion exchanger SLC4A2 is required for proper osteoclast differentiation and function. Proc Natl Acad Sci 105:16934-19939.