

Hematuria Vesical Enzoótica Bovina
“Meada de sangre” ó “Mal de orina” en
la provincia de Jujuy

MV Raúl E. Marin, ESA, MSc



Gobierno de Jujuy
Ministerio de Producción
Dirección Provincial de Desarrollo
Ganadero
Programa de Sanidad Animal

OBJETIVO

- El objetivo del presente material es brindar información local consolidada científicamente, tanto a profesionales del medio como a productores locales, sobre una problemática sanitaria bovina regional de alto impacto en pequeños productores, debido a que el desconocimiento del cuadro de la entidad, y los costosos e infructuosos tratamientos que los productores realizan, acrecientan las pérdidas económicas producidas por la enfermedad.

CONTENIDO

- Se expresa resumidamente la caracterización clínica y anatomopatológica, aspectos epidemiológicos, toxicológicos y botánicos de la enfermedad conocida regionalmente como “*Meada de sangre ó Mal de orina*”, relacionando definitivamente su etiología con el consumo del helecho llamado “*Ala de cuervo*” (*Pteridium aquilinum*). Se brinda además información actualizada sobre la toxicidad de ésta planta en diferentes especies animales y su potencial riesgo en la salud humana.

INTRODUCCIÓN

En la provincia de Jujuy, se destaca una importante problemática sanitaria que afecta a los bovinos en diferentes zonas, conocida regionalmente como “*Meada de sangre ó Mal de orina*”.

Las características clínicas más sobresalientes de la enfermedad y bien reconocidas por los productores son:

- La emisión de orina con sangre
- Curso clínico de semanas ó meses
- Emaciación y muerte

La enfermedad tiene una íntima relación con el consumo por tiempos prolongados del helecho *Pteridium aquilinum* siendo reconocida a nivel mundial. En

Jujuy es endémica en varios departamentos provinciales, también con presentación de casos clínicos en el norte y sur de la provincia de Salta, correspondiéndose con la fitogeografía de las Yungas, y posiblemente en regiones donde las yungas se prolongan en otras provincias. En Jujuy dicha enfermedad ha sido ampliamente caracterizada desde los aspectos clínico-patológicos hasta su relación tóxica con el *Pteridium aquilinum*, sin embargo el desconocimiento sobre ésta entidad y el reconocimiento sobre su causa sigue siendo un problema en nuestro medio. Se considera de importancia que tanto profesionales como productores uniformen conocimientos y criterios respecto de ésta enfermedad.

El género *Pteridium* es de amplia distribución mundial, cosmopolita y ha sido considerada la planta de mayor extensión global en el planeta, y la de mayor crecimiento intensivo de todas las plantas. Es particularmente agresiva bajo condiciones adecuadas y su distribución parece estar limitada por altitud, latitud y calor.

Pteridium sp. tiene tendencia a establecerse en tierras intervenidas y se transforma, de un componente mixto a una maleza de difícil control



Esta planta es considerada una maleza e invade zonas de pastoreo, áreas boscosas taladas ó quemadas, y crece abundantemente en espacios soleados y abiertos. Es considerada la 5ta maleza de importancia en el mundo. El efecto tóxico del *Pteridium* en animales ha sido reconocido desde finales del siglo XIX y la toxicidad de todas las subespecies y variedades de *Pteridium* ó su principio tóxico principal, Ptaquilósido, ha sido demostrada

Efectos tóxicos asociados al consumo de *Pteridium Sp.*

- Deficiencia de tiamina
- Síndrome Hemorrágico Agudo
- Ceguera brillante
- Neoplasia del tracto digestivo
- Efectos cianogénicos
- Hematuria Vesical Enzootica

■ DEFICIENCIA DE TIAMINA

Pteridium sp contiene factores antitiamina, principalmente tiaminasa tipo 1. Los monogástricos requieren en su dieta la incorporación de tiamina, por lo tanto los hace mas susceptibles a la acción de tiaminasas de diferentes fuentes, incluyendo el *Pteridium sp*. Se han descrito cuadros naturales en equinos y cerdos, con efectos neurológicos graves, con necrosis cerebrocortical, y moderados, con inapetencia y síntomas nerviosos que responden positivamente a la administración de tiamina. Aunque los rumiantes son mas resistentes a ésta forma de presentación, la misma ha sido reproducida en forma experimental en ovejas adultas.

■ SÍNDROME HEMORRAGICO AGUDO

La presentación aguda en rumiantes: Consumo de altos niveles de tóxicos de *Pteridium sp* (10 a 30 grs tóxico/ kg de planta) básicamente en plazos cortos. Principalmente en animales jóvenes. Se producen cambios degenerativos en células de rápida división del organismo, produciendo aplasia medular severa, con la consiguiente trombocitopenia grave y la manifestación de crisis hemorrágica generalizada y Granulocitopenia (principalmente en bovinos) y linfocitopenia (en ovinos). La aparición de los síntomas y la muerte de los animales puede ocurrir varias semanas después del consumo de *Pteridium sp*.

■ CEGUERA BRILLANTE:

Se describe una condición degenerativa y progresiva del neuroepitelio de la retina el cual resulta en ceguera en ovinos, por estrechamiento de los vasos sanguíneos retinales.

■ NEOPLASIA DEL APARATO DIGESTIVO

Se han descrito neoplasias carcinomatosas de la nasofaringe, esófago y preestómagos en Inglaterra, Kenya y Brasil. Se ha sugerido que éstos tumores están asociados a la transformación maligna del Papiloma virus bovino tipo 4 (BPV4). La acción de potentes agentes mutagénicos de *Pteridium sp* y el efecto inmunosupresor adicional están implicados en la transformación maligna del BPV4.

■ HEMATURIA VESICAL ENZOOTICA

Es la expresión clínica de una condición inflamatoria y neoplásica de la vejiga urinaria, resultante del consumo en tiempos prolongados de *Pteridium sp.* Principalmente afecta a bovinos pero también ha sido descrita en ovinos. Presenta hematuria semipersistente con períodos de regresión, asociado con disuria y poliuria, que afecta solo bovinos adultos, de entre 4 y 6 años, con hemorragias de la mucosa de la vejiga urinaria y en casos avanzados por tumores de variadas formas y tamaño en la pared de la vejiga, que se acompañan de anemia, leucopenia y trombocitopenia. El estudio histológico de la vejiga muestra ectasia capilar, cavidades angiomasas y proliferación epitelial vascularizada. Una variedad de tumores de origen epitelial, mesenquimal y mixtos han sido descritos en la pared de la vejiga.

Principios tóxicos presentes en *Pteridium sp*

- El principal principio tóxico, es un glucósido norsesquiterpeno inestable, los cuales ocurren raramente en la naturaleza denominado **Ptaquilósido (PT)** y su intermediario activado, **dienona**

Mecanismo de acción del Ptaquilósido

- Mutagénica
- Clastogénica
- Teratogénica
- Carcinogénica

El PT es considerado un carcinógeno de acción directa y la dienona el último carcinógeno, que es la forma activada de PT

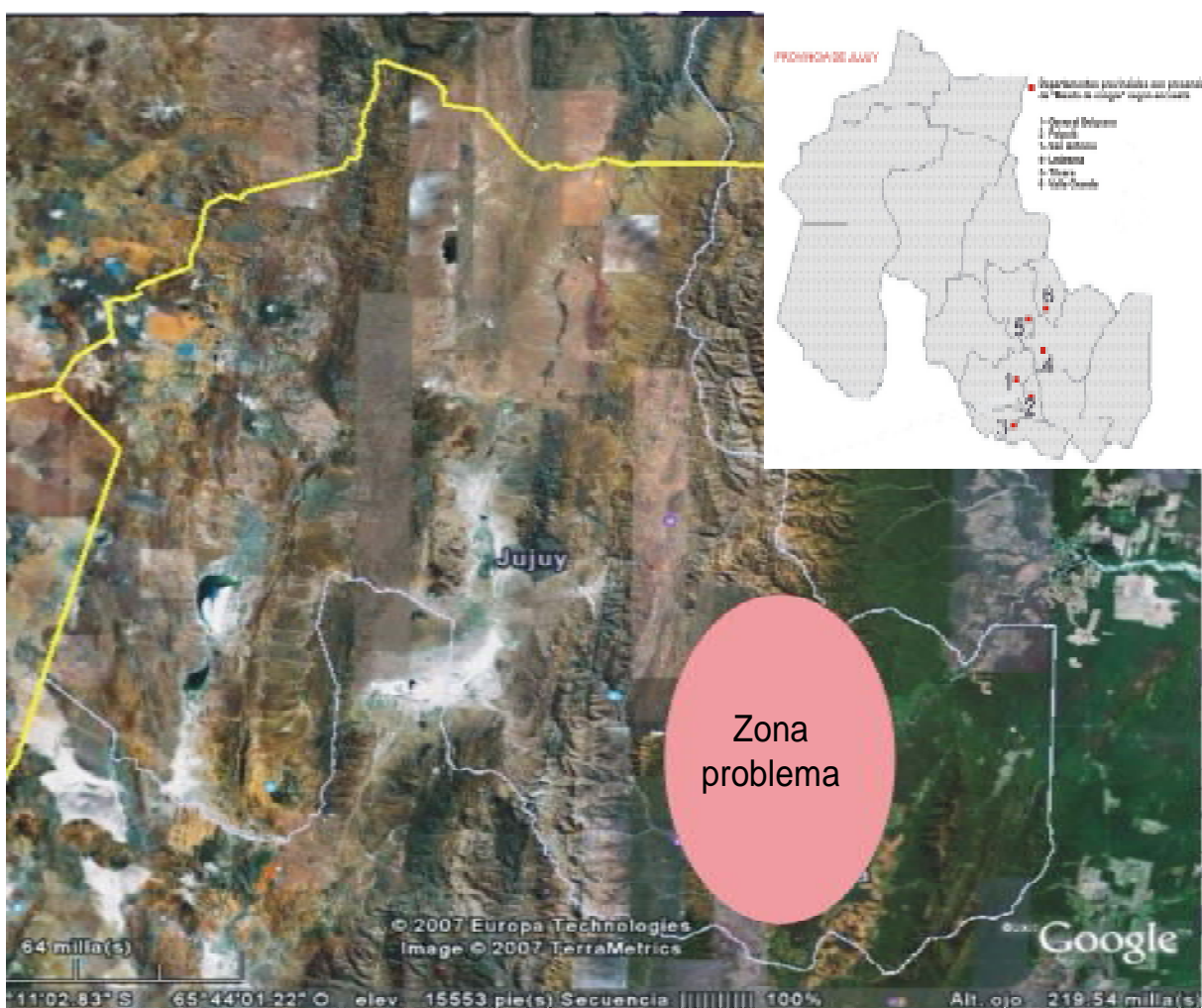
- A partir de *Pteridium aquilinum* var. *caudatum* se aislaron y determinaron estructuralmente tres nuevos análogos de PT: Isoptaquilósido, Caudatósido y Ptaquilósido Z, y el primer protoilludano derivativo llamado Pteridanósido.
- Salvo el Pteridanósido, los nuevos componentes identificados mostraron las mismas propiedades de inestabilidad y formación de indanonas estables (Pterosinas) y presentan la misma capacidad tóxica que el PT.

Esto supone que cualquier herbívoro que consuma *Pteridium aquilinum* estaría expuesto al menos a 5 sustancias bioactivas, las cuales poseen actividad tóxica, mutagénica, carcinogénica y quizás teratogénica y embriogénica.

Situación en la provincia de Jujuy

Zonas problema y consideradas enzoóticas:

- **Lagunas de Yala, Río La Horqueta, Termas de Reyes, Tilquiza, Ocloyas, Corral de Piedras, Guerrero y El Duraznal, (Depto. Gral. M. Belgrano).**
- **Valle Colorado y Santa Ana (Depto Valle Grande).**
- **Las Escaleras y Las Capillas (Depto. Palpalá).**
- **Naranjito, Mojón-Candelaria y Alto Calilegua (Depto Ledesma).**
- **Río Blanco y Los Paños (Depto San Antonio)**
- **Yaquispampa (Depto Tilcara).**
- **Otras zonas no corroboradas pueden presentar la enfermedad**



Caracterización de la enfermedad “Meada de sangre ó Mal de orina” en Jujuy

Se estudiaron 30 animales que presentaban Meada de sangre sobre aspectos clínicos, bioquímicos y anatomopatológicos, provenientes de diferentes regiones de la provincia. Se realizó la identificación botánica de *Pteridium aquilinum*, se identificó y cuantificó el principal tóxico, Ptaquilósido y se determinó la zona endémica en Jujuy

Síntomas clínicos: Orina rosada ó roja, con coágulos de sangre. Progresiva pérdida de peso y de masa muscular. Palidez de mucosas oculares, bucales y vulvares. Disuria, poliuria. Afecta bovinos mayores de 3 años sin diferencia de sexo.

Bioquímica Sanguínea: Anemia, Recuento leucocitario cerca de los niveles mínimos, Neutrofilia marcada y Linfopenia.(cuadro 1)

Cuadro 1 Edad, estado corporal y resultados hematológicos de bovinos con hematuria clínica permanente

	Normal *	1	2	3	4	5	6	7
Edad (años)		4.5	4 1/2 - 5	4 1/2 - 5	3.5	4 1/2 - 5	5	5.5
Est. corporal		Malo	Regular	Bueno	Regular	regular	Malo	regular
Herat/ mm3	5-10 mill	2.6 mill.	5.7 mill	9..3 mill	5.4 mill	8..3 mill	4.0 mill	4.7 mill
Leucoc/mm	5-13000	3400	8700	7900	5000	6400	5400	4800
Hematocrito	24-46 %	15%	35%	49%	35%	43%	30%	38%
Hb g%	8-15 g%	4,8	11,6	16,6	11,2	14.3	10,4	12,4
Neutrófilos	15-45 %	69%	60%	62%	45%	63%	57%	61%
Linfocitos	45-75 %	28%	32%	34%	51%	31%	43%	39%
Plaq /mm3	1-800 mil	64000	99,000	299,000	215000	295000	283000	310000



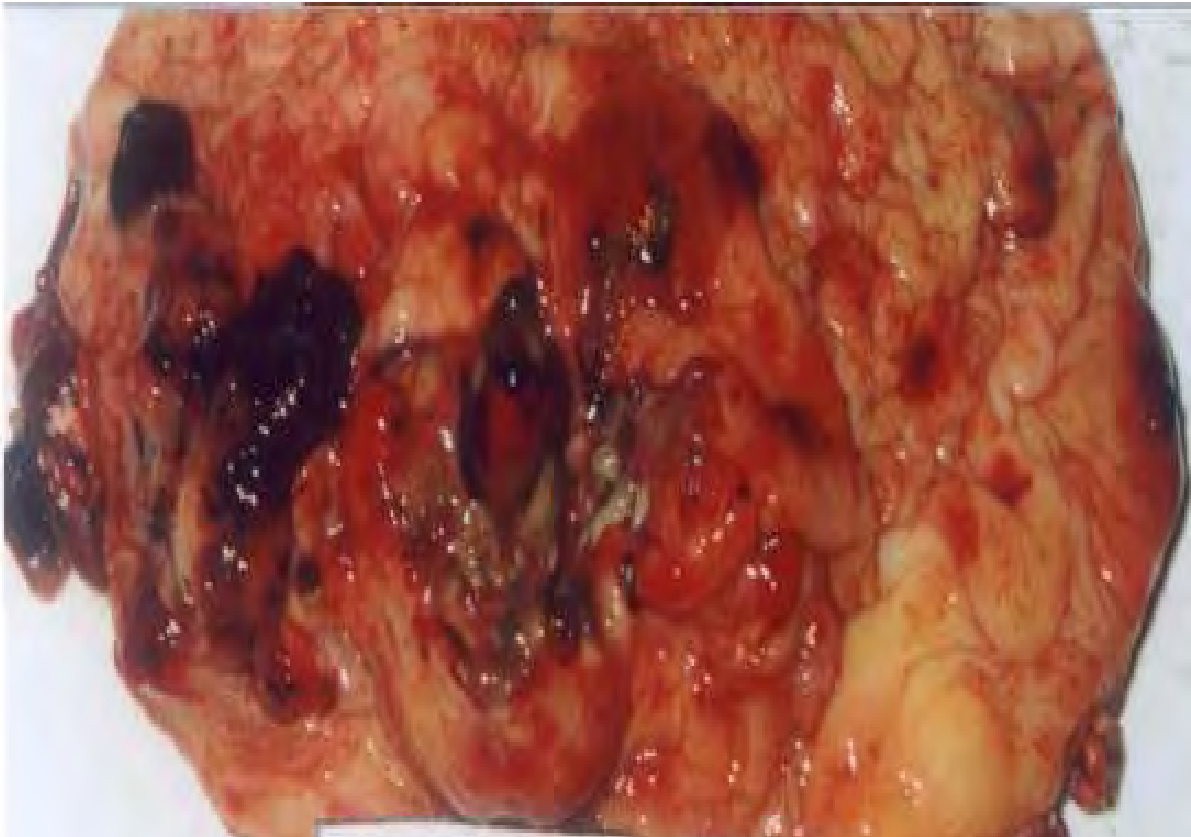
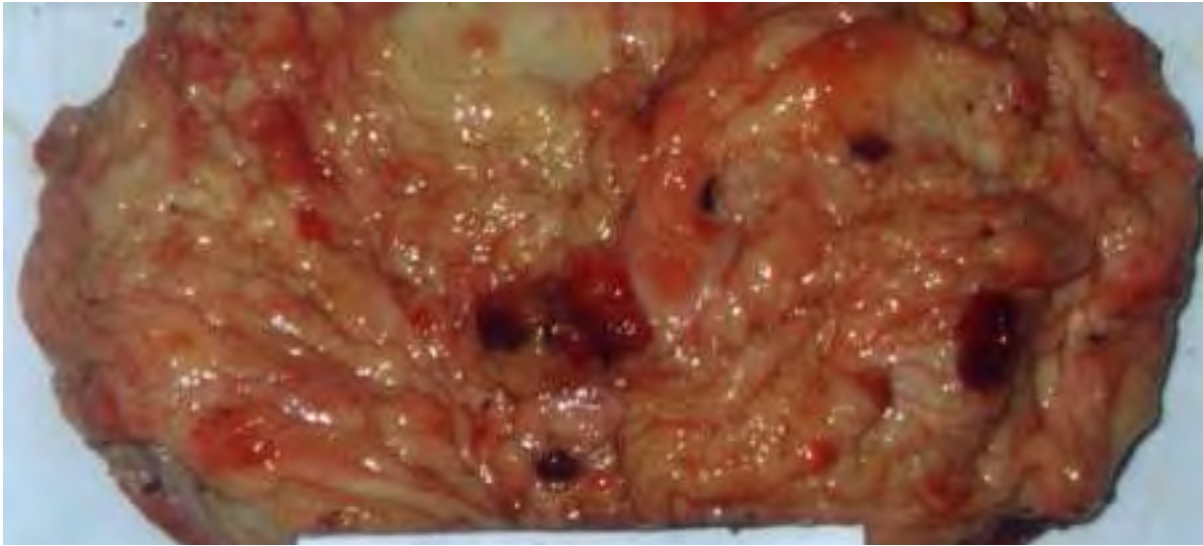
Pérdida de condición corporal y hematuria moderada a grave

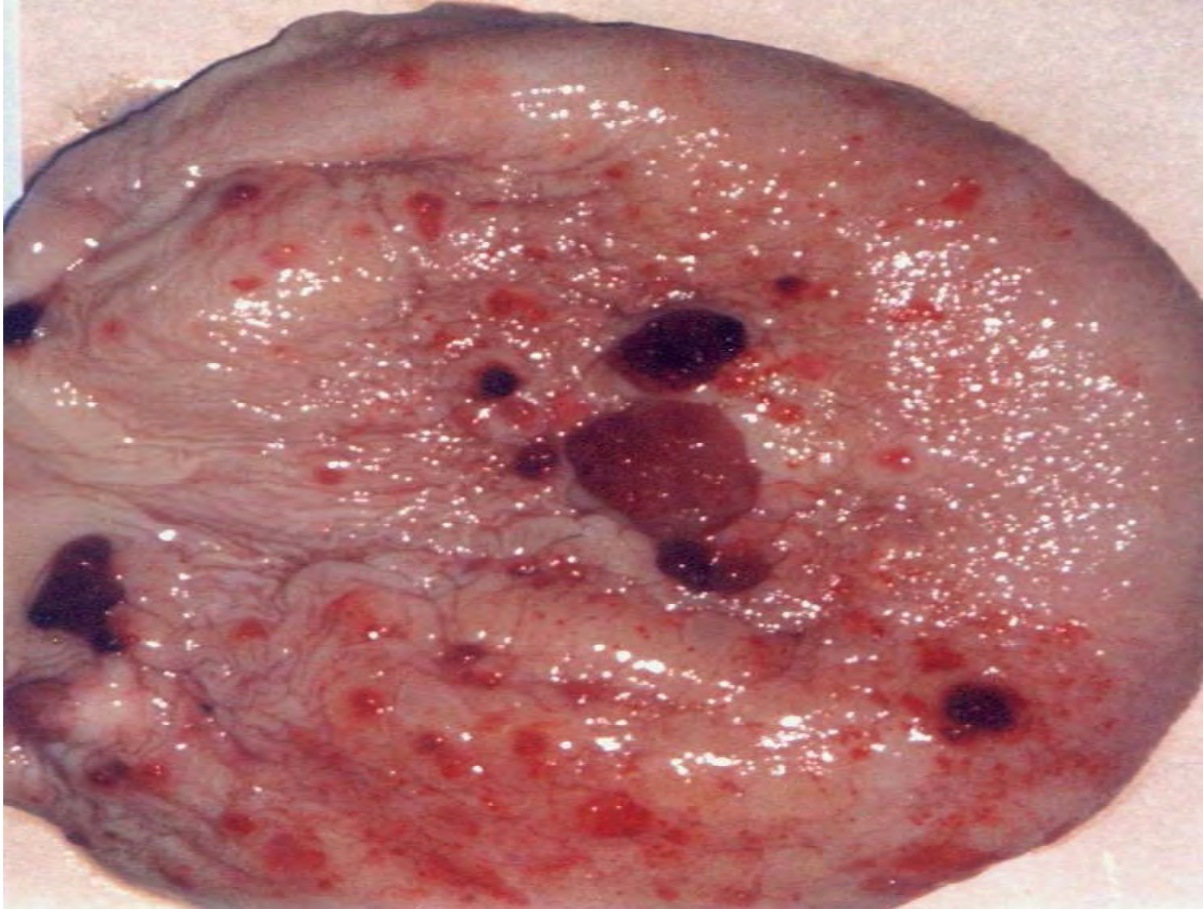
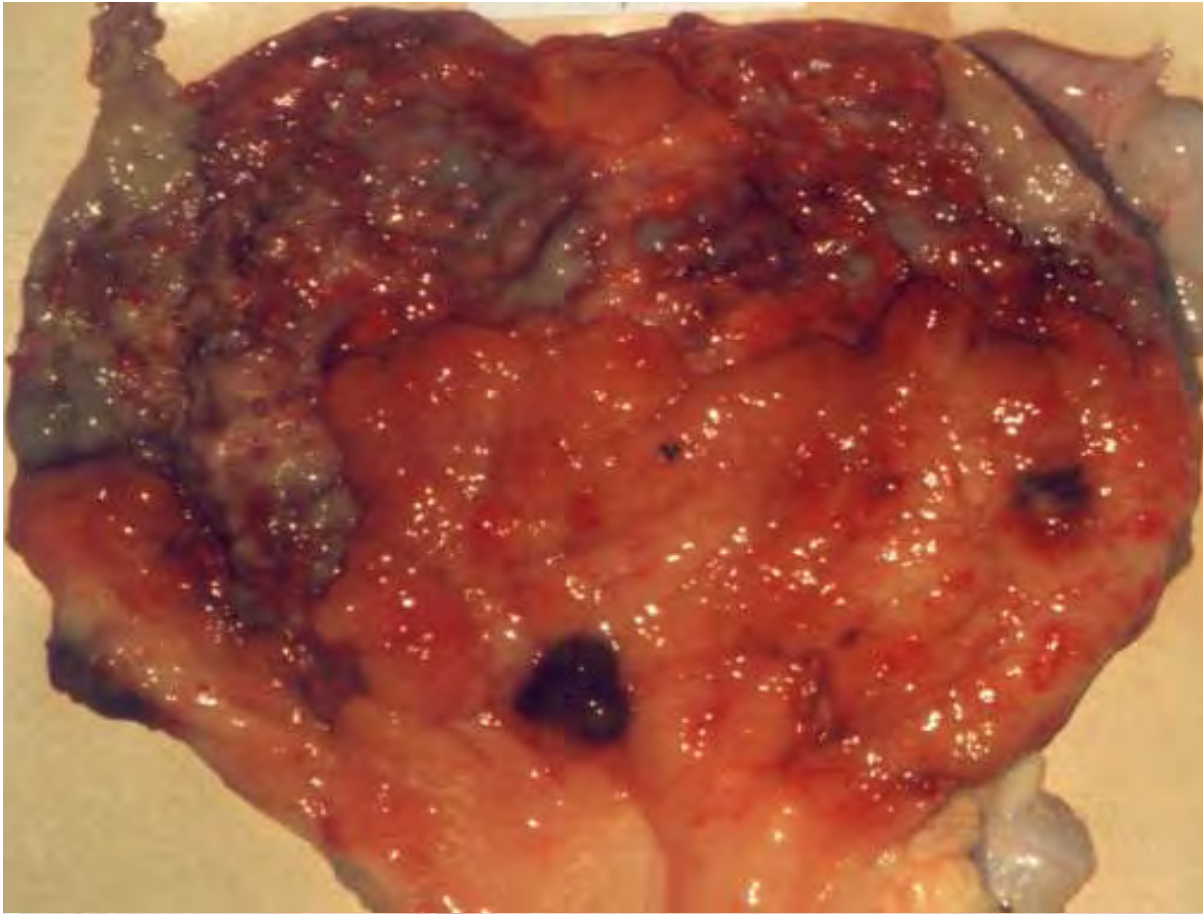
Lesiones anatomopatológicas

VEJIGA: Engrosamiento, congestión, edema y hemorragias mucosas en grados variables, siendo desde petequiales dispersas hasta casos severos de congestión severa sobre toda la superficie mucosa.

Lesiones tempranas: Nódulos rojizos ó hemorrágicos, simples ó múltiples, levemente elevados de la superficie mucosa, de hasta 1 cm de diámetro

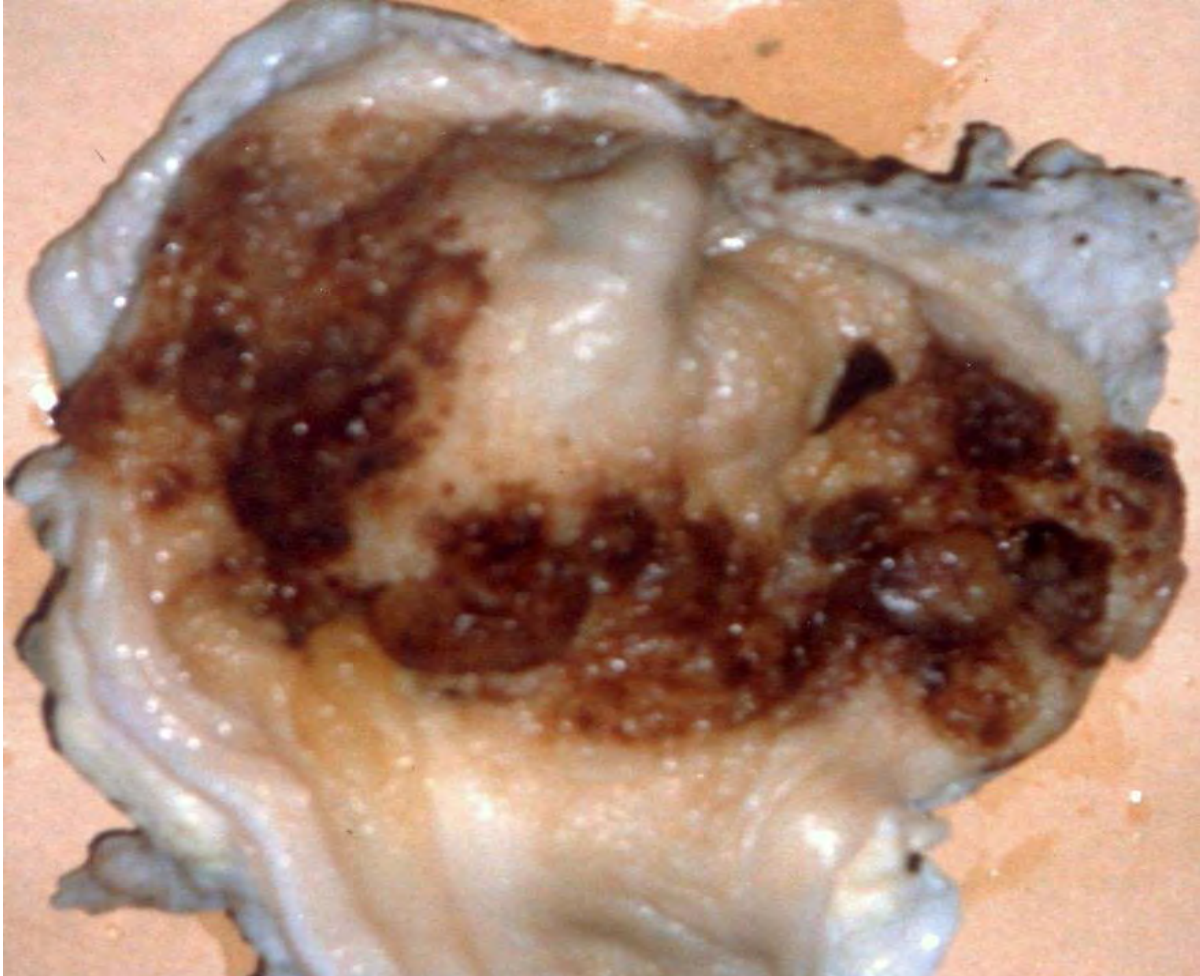
Lesiones Severas: Formaciones nodulares ó polipoides, únicas ó multicéntricas, aspecto carnoso irregular ó liso, consistencia friable hasta semiduras, color rojo vinoso ó blanco nacarado, casi siempre sobreelevadas. Lesiones ulcerativas crateriformes ó severas sobre fondo de vejiga con adherencias mucopurulentas.







Vejigas bovinas con tumores multiformes y multicéntricos



Hallazgos histopatológicos

VEJIGA: Vacuolización epitelio transicional, edema estromal de grado variable, ectasia capilar subepitelial, congestión vascular y trombosis. Calcificación distrófica e infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios. Formaciones neoplásicas de origen epitelial, mesenquimal y mixto, de características benignas y malignas.

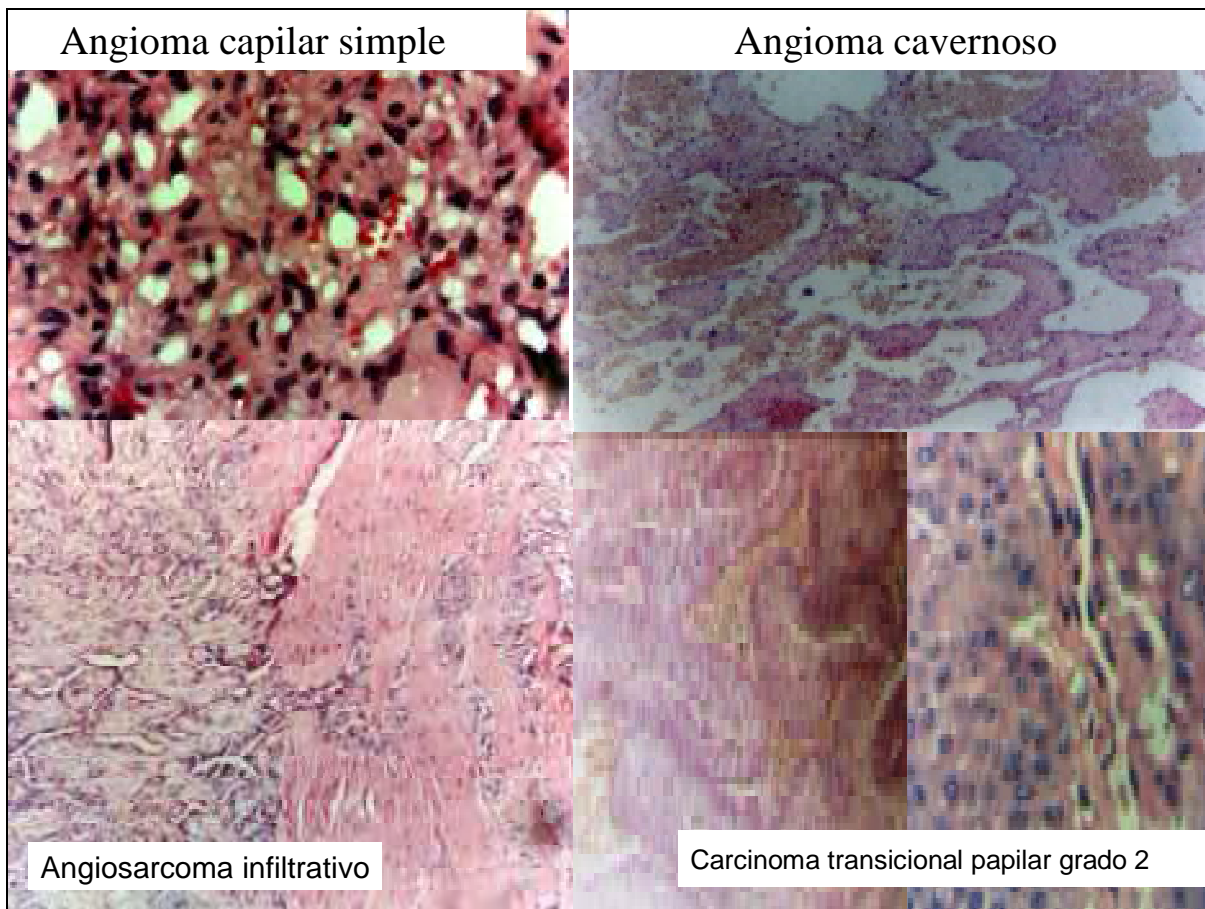
Neoplasias de vejiga

Benignas

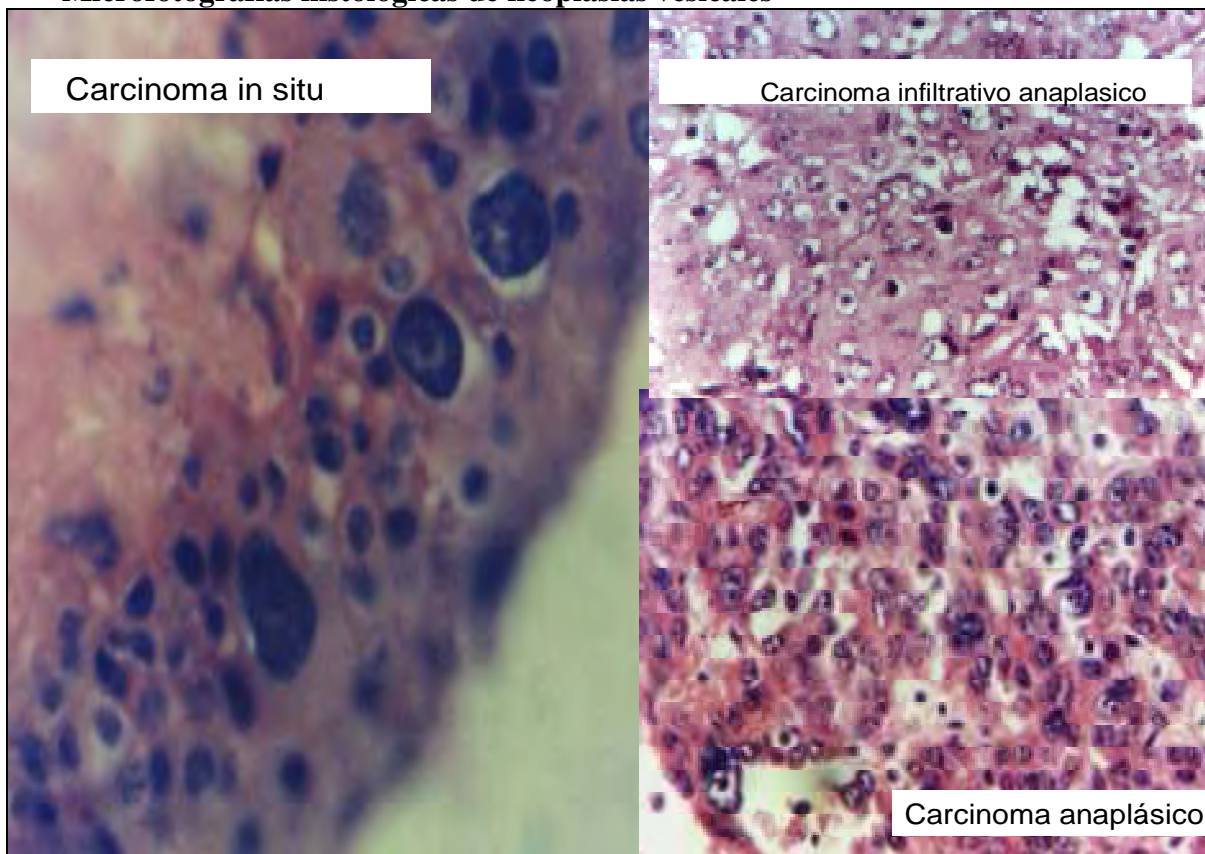
- *Angioma capilar simple*
- *Angioma cavernoso*
- *Linfangioma*
- *Papiloma transicional (Carcinoma transicional grado 1).*

Malignas

- *Angiosarcoma infiltrativo*
- *Liposarcoma mixoide,*
- *Carcinoma microinvasor*
- *Carcinoma transicional In situ*
- *Carcinoma transicional grado II , grado III y grado IV.*
- *Carcinoma transicional anaplasico*
- *Carcinoma tipo epidermoide no queratinizante poco diferenciado*



Microfotografías histológicas de neoplasias vesicales



- El 100 % de las vejigas urinarias estudiadas presentaban alguna lesión como las descritas
- Casi el 90 % de las mismas presentaba tumoraciones de mas de un tipo histológico, siendo el 50 % de las neoplasias de conformación mixta.
- Se identificaron 43 formaciones neoplásicas. (21 benignas y 22 malignas).
- En todos los casos la submucosa presentaba infiltración linfoplasmocitaria en grados variables, ectasia capilar y algunos casos con formación de trombos, hemorragias y edema.

Otros hallazgos: Neoplasias benignas y malignas en Esófago, válvula íleo cecal (adenomas) e Intestino grueso (Linfomas de MALT).

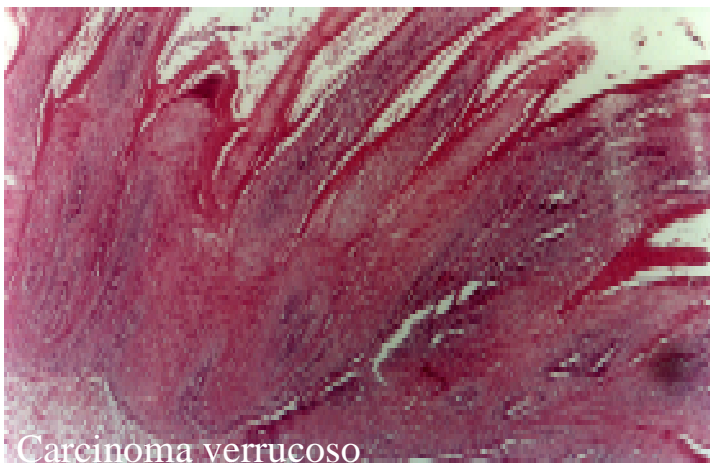
Neoplasias halladas en esófago y Faringe de bovinos afectados con Hematuria clínica permanente

Papiloma verrucoso

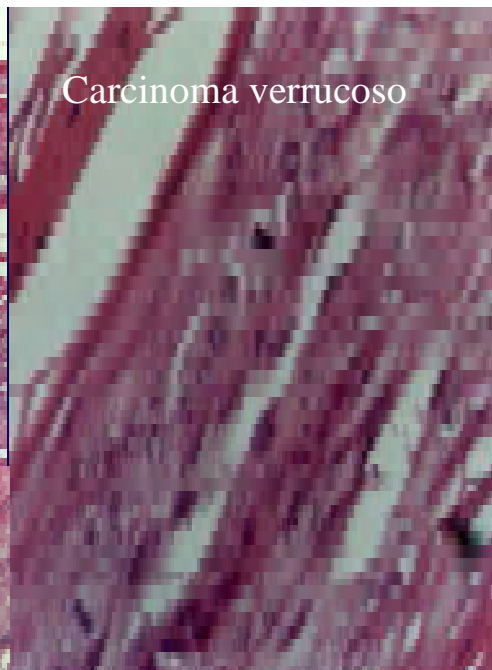
Carcinoma epidermoide

Carcinoma verrucoso

Adenocarcinoma mucosecretante



Carcinoma verrucoso



Carcinoma verrucoso



Carcinoma epidermoide

Carcinomas esofágicos
bovinos-
Jujuy Argentina



Intestino bovino: Linfoma de MALT



Adenomas de válvula ileocecal

IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA



*Pteridium
aquilinum
sub.arachnoideum
var.caudatum*

Nombre vulgar:
“Ala de Cuervo”

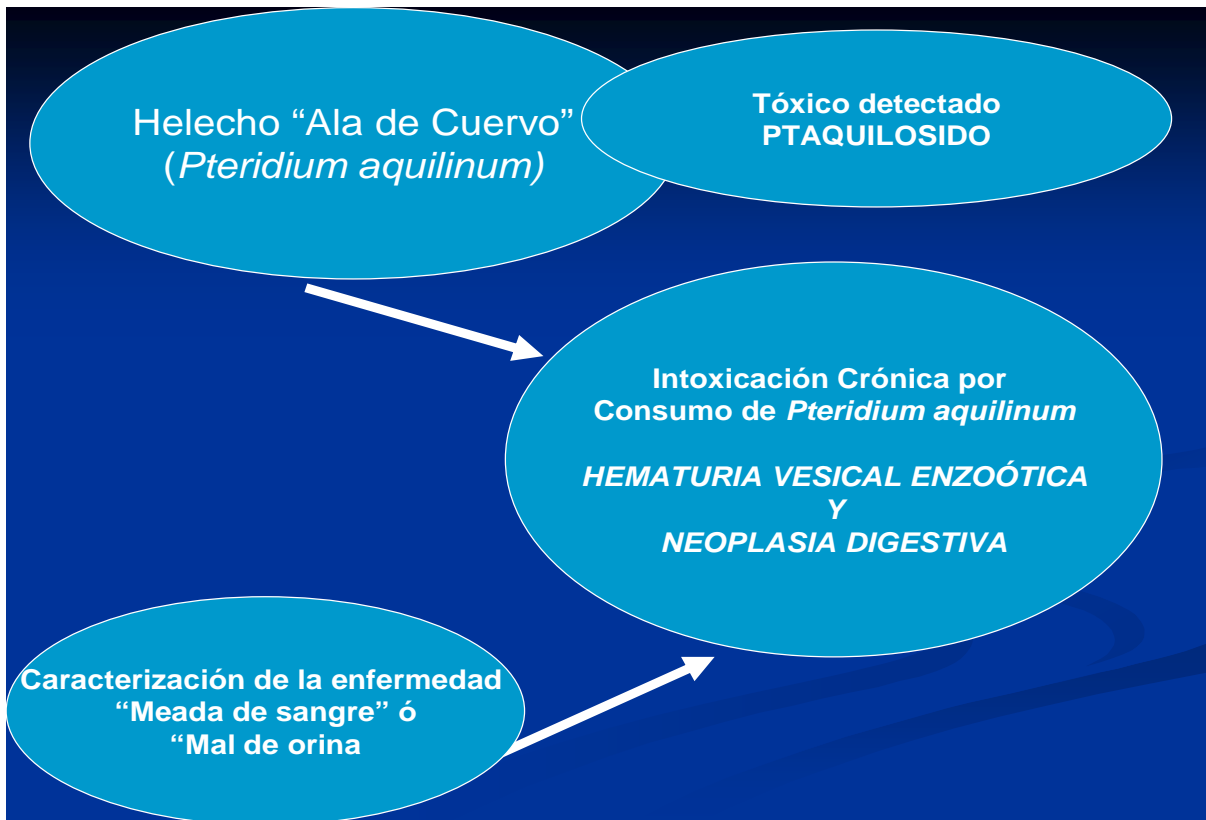




Brote tierno de *Pteridium aquilinum* altamente tóxico en este estadio

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE PTAQUILÓSIDO (PT)

A partir de plantas de *Pteridium aquilinum* se **muestreadas en verano del 2001**, en Lagunas de Yala se obtuvo una concentración **1618 microgramos de PT / gr. de materia seca**, (mediante técnica de HPLC), siendo para las hojas de 1465 microgramos de PT /gr., y para los tallos de 153 microgramos de PT /gr. de materia seca. Sobre un **segundo realizado en otoño-invierno del 2005**, en La Almona la muestra A, correspondiente a frondes en crecimiento, resultó con las mayores cantidades de PT obteniéndose **158 microgramos /gr. de materia seca**, la muestra B-1 y B-2, correspondiente a la tercera y cuarta etapa de crecimiento de los frondes, con menores contenidos, siendo de 48,3 y 47,8 microgramos / gr. de materia seca respectivamente.



EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad se presenta en animales mayores de 3 años en pastoreo natural en zonas problema. Puede presentarse en animales menores si fueron suplementados con leche de animales que pastoreen el helecho. Se estima que afecta entre el 15 y 25 % de animales adultos anualmente dentro de las zonas enzoóticas. La mortalidad es siempre del 100 %. Existe un riesgo potencial sobre la salud humana por consumo de leche cruda de animales que pastoreen zonas con Helecho "Ala de cuervo" ó *Pteridium aquilinum*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La “Meada de sangre” ó “Mal de orina” debe diferenciarse de otras enfermedades que produzcan orina oscura ó rosada ó roja (Hemoglobinuria ó Hematuria), entre las cuales puede sospecharse la “Tristeza bovina” (hemoparasitosis), leptospirosis, intoxicación por Nabo (*Brassicas sp*), etc

La “Meada de Sangre” ó Hematuria Vesical Enzoótica Bovina es de curso crónico, desde semanas a meses, produce hematuria y las lesiones anatomopatológicas son patognomónicas de la enfermedad.

ES FACILMENTE DIFERENCIBLE DE OTRAS ENFERMEDADES

TRATAMIENTO

En la actualidad la enfermedad NO posee alternativas terapéuticas accesibles, entendible por el carácter neoplásico de las lesiones que produce, y sin embargo en los productores jujeños además de las grandes pérdidas que ocasiona, las mismas se acrecientan debido a los tratamientos infructuosos y costosos que realizan durante tiempos prolongados, consistentes en aplicaciones de antibióticos y hemoparasiticidas, debidos al desconocimiento de la enfermedad, lo que aumenta considerablemente sus pérdidas.

CONCLUSIONES

La enfermedad conocida regionalmente como “**Meada de sangre**” ó “**Mal de orina**” corresponde al cuadro conocido como **Hematuria Vesical Enzoótica Bovina**. Es una enfermedad cancerosa ó neoplásica, de alta incidencia en la provincia de Jujuy, producida por el consumo durante períodos prolongados de helecho *Pteridium aquilinum*, conocido localmente como “Ala de cuervo” conteniendo bajas ó moderadas cantidades de Ptaquilósido, el principal cancerígeno presente en la planta. La enfermedad tiene un curso crónico, no posee tratamientos específicos ni exitosos. Los tratamientos con antibióticos de amplio espectro y algunos tratamientos caseros pueden producir mejoras clínicas temporarias debido al control de infecciones secundarias, pero el cuadro prosigue su curso indefectiblemente hasta la muerte del animal. No hay formas de

prevención, solo evitar el pastoreo del helecho “Ala de cuervo”, el cual debe diferenciarse de otros similares en aspecto, principalmente cuando esta en estado de brote y hasta los 50 ó 60 cm de altura que es cuando es tierno y con altos niveles de ptaquilosido tóxico.



El consumo de leche cruda de bovinos que se encuentran pastoreando éste helecho, aunque no posean síntomas de la enfermedad, es altamente riesgosa para la salud pública, situación ampliamente comprobada, debido a la excreción de PT por la leche situación íntimamente asociada con el cáncer gástrico humano.

Bibliografía

Alonso-Amelot, M; Castillo, U.; Smith, B.L; Lauren, D.R. 1996- Bracken ptaquiloside in milk. Nature. Vol.382 . 15 Aug. pp.587.

Alonso-Amelot, M : The link between bracken fern and stomach cancer : milk. 1997. Nutrition . Vol.13, Nos 7/8.

Alonso-Amelot, M ;Castillo, U.;Smith, B.L ;Lauren, D.R. 1998. Excretion, through milk, of Ptaquiloside in bracken-fed cows. A quantitative assessment.. Lait 78, 413-423.-

Alonso-Amelot, M. E; Castillo, U and De Jongh, F. 1993. Passage of the bracken fern carcinogen ptaquiloside into bovine milk.. Lait 73, 323-332.

Alonso-Amelot, M. 1997. Alimentación humana. Helechos, leche y cáncer. Investigación y Ciencia. Octubre. Pag: 36-37.

Alonso-Amelot, M.E; Castillo, U.F; Avendaño, M; Smith, B.L; Lauren, D.R. 1999. Milk as a vehicle for the transfer of Ptaquiloside: A Bracken carcinogen. Chapter Twelve. Bracken Conference. Manchester.

Alonso-Amelot; M.E and Avendaño, M. 2001. Possible association between gastric cancer and Bracken fern in Venezuela: An Epidemiologic study. Int.J. Cáncer: 91, 252-259.

Cabrera, A. 1977. Flora de la Provincia de Jujuy. Parte II "Pteridofitas". Colección Científica del INTA. Bs.As. 68 p.

Campo, M.S ; Jarret W.F; Barron, R ; O'Neil, B.W and Smith, K.T. 1992. Association of bovine papillomavirus type 2 and bracken fern with bladder cancer in cattle. Cancer Res. Dec 15; 52 (24): 6898-904

Castillo, U.F; Sakagami, Y; Alonso-Amelot, M; Ojika, M. 1999. Pteridoside, the First Protoilludane Sesquiterpene Glucoside as a Toxic Component of the Neotropical Bracken Fern *Pteridium aquilinum* var. *caudatum*. Tetrahedron 55 : 12295-12300

Castillo, U.F; Ojika, M; Sakagami, Y; Wilkins, A.L, Lauren, D.R; Alonso-Amelot, M.E, Smith, B. 1999. Isolation and structural determination of three new toxic illudane-type sesquiterpene glucosides from *Pteridium aquilinum* var. *caudatum*. Chapter Eight Bracken Conference. Manchester

Hirono I, ; Yamada, K; Niwa H ; Shizuri, Y, Ojika, M ; Hosaka, S; Yamaji, T ; Wakamatsu, K; Kigoshi, H ; Niiyama, K and Uosaki, Y. 1984 - Separation of carcinogenic fraction of bracken fern. Cancer letters, 21, 239-46.

Jubb, K.V.F; Kennedy, P.C; Palmer, N. 1990. Patología de los Animales Domésticos. Tercera Edición .Parte 2 . Editorial Hemisferio Sur. 452 p.

Marliere, C.A; Wathern, P; Freitas, S.N; Castro, M.C.F.M and Galvao, M.A.M. 1999. Bracken fern (*Pteridium aquilinum*) consumption and oesophageal and stomach cancer in the Ouro Preto region, Minas Gerais, Brazil. Chapter Twenty three. Bracken Conference. Manchester.

Marin, R.E; Odriozola, E.; Vignale, D. ; Lloberas, M. Bovine enzootic haematuria and upper digestive tract carcinoma as expression of natural chronic toxicosis by consumption of ***Pteridium aquilinum*** in Argentina. Primera descripción en la Argentina. "6to International Symposium of Poisonous Plants." 6th- 10th august , 2001. Glasgow, Scotland.

Marin, R.E; Lloberas, M; Vignale, D; Odriozola, E. 2004. Toxicidad natural del *Pteridium aquilinum* (helecho) en bovinos y su importancia en humanos. Veterinaria Argentina Vol XXI. No 206. Agosto. 413-20.

Marin, R.E; Marin, O. 2004. Características anatomopatológicas de la vejiga urinaria de animales afectados con Hematuria Enzoótica Bovina en Jujuy. Revista de Medicina Veterinaria. Volumen 85. No 6; 240-45.

Marin, R.E. Caracterización clínica y patológica de la intoxicación con *Pteridium aquilinum* en bovinos en la provincia de Jujuy. Tesis Magíster Scientie (MSc) en Producción Animal. Universidad Nacional de Mar del Plata. Argentina

Marrero, E; Bulnes, C, Sanchez, L.M, Palenzuela, I, Stuart, R, Jacobs F and Romero, J. 2001. *Pteridium aquilinum* Chronic cattle toxicity in tarija Department, Bolivia. An Interdisciplinary characterization study. 6th International Symposium of Poisonous Plants. 6-10 August, Glasgow, Scotland.

Pamukcu, A.M, Price, J.M; Bryan, G.T. 1976. Naturally occurring and bracken-fern-induced bovine urinary bladder tumors. Clinical and morphological characteristics. Vet.Pathol; 13(2): 110-22

Smith, B.L ; Seawright, J.C ; Hertle, A.T; Thompson, J. A and Bostok, P.D : 1994. Concentration of ptaquiloside, a major carcinogen in bracken fern (*Pteridium aquilinum*), from Eastern Australia and from a cultivated worldwide collection held in Sidney, Australia. Natural Toxins . 2 : 347- 353. (1994).

Smith, B.L ; Lauren, D.R ; Embling, P.P ; and Agnew, M. : 1993. Carcinogenicity of bracken fern (*Pteridium spp.*) in relationship to grazing ruminants. Proceedings of the 12 Th International Grasslands Congress . Browghan, J (Ed). New Zealand Grasslands Assm

Smith, B.L ; Embling, P.P ; Agnew, M.P ; Lauren, D.R ; and Holland, P.T : 1988. Carcinogenicity of bracken fern (*Pteridium esculantum*) in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal. 36 : 56-58.

Smith, B.L. 1997. The Toxicity of Bracken fern (Genus *Pteridium*) to Animals and its Relevance to man. Chapter 5. Handbook of Plant and Fungal Toxicants.Edited by J.P felix D'Mello. CRS Press Boca Raton. New York.

Vargas Peixoto, P; Franca, T. D; Barros, C.S.L; Hubinger Tokarnia, C. 2003.Histopathological aspects of Bovine Enzootic Hematuria in Brazil. Pesq. Vet. Bras. Vol 23 No 2. Río de Janeiro April/June.

Villalobos, J. 1985. Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y alta incidencia del cáncer gástrico en Costa Rica. Revista Costarricense de Ciencias Médicas., CCSS:131-141.

Yamada, K.; Ojika, M. and Kigoshi, H. : 1998. Isolation, Chemistry, and Biochemistry of Ptaquiloside, a Bracken Carcinogen . Angew.Chem.Int. 37, 1818-1826.