

## Estudio genético de la hernia umbilical en una familia pura sangre de carrera

Genetic study of umbilical hernia in thoroughbred race horses

Kelly, L<sup>1</sup>, Medero, A<sup>2</sup>, Nicolini, P<sup>1</sup>, Nimo, A<sup>1</sup>, Lusich, M<sup>3</sup>, Rincón, G<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Area Genética. Facultad de Veterinaria. Universidad de la República Oriental del Uruguay (UDELAR). Lasplacas 1550. CP 11600. Montevideo. <sup>2</sup>Dpto. de equinos. Facultad de Veterinaria. (UDELAR). Lasplacas 1550. CP 11600. Montevideo. <sup>3</sup>Dr. M. T. Veterinaria. Ejercicio liberal de la profesión. <sup>4</sup>Department of Animal Science, University of California Davis. One Shields Ave. Davis, CA 95616-8521. USA.

### RESUMEN

La hernia umbilical (HU) es una patología congénita hereditaria que afecta principalmente a suinos y a equinos jóvenes. El objetivo del presente trabajo fue analizar la herencia de HU en 155 potrillos pertenecientes a cuatro familias paternas de equinos Sangre Pura de Carrera de un Haras. Para ello se calculó la prevalencia de HU con el fin de determinar la familia que tuvo mayor prevalencia (20.5%). En dicha familia se estudiaron, durante tres generaciones, el tamaño de la hernia umbilical mediante palpación digital a los 18 meses de edad y se elaboró una genealogía con el fin de estudiar los mecanismos de herencia considerando el sexo y el tamaño de la HU. No se observaron diferencias significativas de la prevalencia de HU entre sexos ( $\chi^2_1=0.26$ ;  $P=0.61$ ), aunque las hembras presentaron un riesgo relativo mayor (1.27) que los machos. El tamaño del anillo herniario fue menor en las hembras (8.69%) que en los machos (21.75%) ( $\chi^2_1=1.77$ ;  $P=0.18$ ). Se concluye que según el análisis de la genealogía de la familia podría ser una enfermedad oligogénica en la que estarían interactuando varios genes.

Palabras clave: (Hernia umbilical), (Caballos), (Herencia).

Correspondencia *e-mail*: Lucy Kelly gokellyster@gmail.com

Recibido: 30-08-2012

Aceptado: 22-12-2014

## SUMMARY

Umbilical hernia is a congenital and inherited disease. Swine is the most affected species followed by young equines. Our aim was to analyze hereditary umbilical hernia in a family of pureblood race horse belonging to one Haras. First, we estimated the prevalence in 155 foals from four families to determine the one with the highest prevalence (20.5%). We performed umbilical hernia digital palpation exam in such a family at 18 months of age for three generations and we developed the genealogy with the purpose of studying the inheritance mechanisms by sex and umbilical hernia size. Umbilical Hernia findings by the sex of the offspring were not significant ( $\chi^2_1 = 0.26$ ;  $P=0.61$ ), however mares showed a higher relative risk (1.27) than male horses and her size was smaller (8.69%) than in males (21.75%) ( $\chi^2_1 = 1.77$ ;  $P=0.18$ ). According to our results we can conclude that umbilical hernia is an oligogenic disease.

Key words: (Omphalocele), (horses), (inheritance).

## INTRODUCCIÓN

La hernia umbilical (HU) ha sido descrita por varios autores<sup>6,7,8</sup> como el tipo más común de las hernias abdominales en equinos y suinos. La misma se considera como una enfermedad congénita y hereditaria que se produce debido a la presencia de aponeurosis y músculos débiles en la línea alba produciéndose un cierre incompleto de la pared abdominal. Debido a que la misma se trasmite a sus descendientes el realizar estudios genéticos en familias de equinos nos permitirá analizar los diferentes mecanismos de herencia que estén interactuando.

La HU se manifiesta al avanzar la edad ya que se aumenta la presión intra-abdominal<sup>7</sup>. En equinos, la HU presenta un anillo peritoneal y un saco herniario constituido por peritoneo, fascia y piel. Los potrillos que al nacer ya presentan un anillo umbilical palpable en la línea alba presentan una lámina fibrosa débil y su estructura no es continua pudiendo regresar a los pocos días. El anillo herniario (AH) está formado por aponeurosis de los músculos: abdominal transverso, oblicuo abdominal y la túnica abdominal<sup>4</sup>. De acuerdo a varios autores<sup>10,11</sup> las HU pequeñas desaparecen completamente antes de los 12 meses, pero las más grandes pueden persistir. Según Enzerik *et al.*<sup>4</sup> la HU evoluciona desde el nacimiento hasta los 11 meses, en ese período se observa un anillo umbilical palpable que puede regresar a los 4 días. Posteriormente,

entre las 5 a 8 semanas de edad existe un incremento de la presión intra-abdominal en la mayoría de los potrillos recién nacidos, lo que asociado a la debilidad de la lámina fibrosa, hace que se desarrolle un anillo umbilical (AH).

En diversas especies la predisposición a la HU se describe como un complejo mecanismo de herencia debido a la presencia ya sea de un gen recesivo con penetrancia completa o un gen dominante con penetrancia incompleta<sup>15,16</sup>. En equinos, la herencia de varios tipos de hernia (umbilical, inguinal o escrotal) se ha descrito como mono o bifactorial recesiva<sup>7</sup>. Sin embargo, en bovinos ha sido descrita como una enfermedad oligogénica en la que intervienen tres genes<sup>3,18</sup>. En equinos la HU se presenta con más frecuencia en hembras y en las razas Sangre Pura de Carrera (SPC) y Cuarto de Milla<sup>6,8</sup>. Los objetivos del presente trabajo son analizar la prevalencia de la HU y su distribución según el sexo y tamaño en una familia de medios hermanos paternos de SPC y estudiar su transmisión hereditaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trabajó con una muestra de 155 potrillos SPC pertenecientes a cuatro familias paternas de un mismo Haras. El diagnóstico de HU se realizó por palpación digital de la región umbilical considerando como afectados aquellos animales que tenían un anillo herniario mayor

## ESTUDIO GENÉTICO DE LA HERNIA UMBILICAL

de 1 cm (con o sin saco herniario), según Mc Clure<sup>14</sup>. Las pruebas estadísticas se realizaron mediante el programa Stata 11 (StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, TX: StataCorp LP) con un nivel de significancia de  $\alpha \leq 0,05$ . Para cada familia se calculó la tasa de prevalencia de HU como el número de crías con HU sobre el total de las crías analizadas para cada padrillo. Asimismo, se calculó la prevalencia total de HU para el establecimiento. En particular para la familia más numerosa (Familia I, 112 crías en 3 generaciones: 1999, 2001, 2002), se estudió la distribución de HU según el sexo, calculándose el Riesgo Relativo (RR)<sup>17</sup> y la incidencia de HU de acuerdo al sexo para las distintas generaciones analizadas. Asimismo, en esta familia se estudió el tamaño del AH, clasificándose las hernias como pequeñas (AH de 1 a 1.5 cm) o grandes (AH >1.5 cm).

Para la familia I se analizaron las diferencias en prevalencia, incidencia y tamaño del AH entre sexos y/o entre generaciones, se evaluaron mediante la prueba  $\chi^2$  de Independencia con la corrección de Yates cuando los valores fueron inferiores a 5. A partir de 3 generaciones de la

Familia I se elaboró una genealogía considerando la presencia o ausencia de HU. Para estudiar el tipo de herencia se analizaron estadísticamente diferentes modelos de herencia monogénica (autosómica dominante o recesiva, influida por el sexo o ligada al sexo), estimándose primero la frecuencia génica de la HU en la generación previa y luego la frecuencia genotípica esperada en la siguiente generación según lo esperado de acuerdo a la ley del equilibrio génico de Hardy Weinberg, dado que no se realiza selección contra HU en dicha Haras. Se asumió al padre de la Familia I como portador de HU por ser el tuvo mayor cantidad de crías con HU de las cuatro familias estudiadas. Se compararon las frecuencias génicas observadas para HU en los potrillos de acuerdo a los diferentes mecanismos de herencia propuestos y en las 3 generaciones estudiadas (1999, 2001 y 2002).

## RESULTADOS

La prevalencia de HU en el establecimiento estudiado fue de 17.4%. Aunque la Familia I presentó una mayor prevalencia (20.5%) que el resto no se observaron diferencias significativas

**Tabla 1.-** Distribución en las familias de las crías según sexo y diagnóstico de HU en medios hermanos y % de prevalencia.

Distribución de las crías examinadas según sexo y diagnóstico con y sin HU en 4 familias de medios hermanos PSC y el % de prevalencia						
Familias	Hijas C/H	Hijos C/H	Hijas S/H	Hijos S/H	Total Hijos	Prevalencia %
<b>I</b>	13	10	45	44	112	20.5
<b>II</b>	2	1	12	4	19	15.8
<b>III</b>	2	0	4	6	12	16.6
<b>IV</b>	0	2	5	5	12	16.6
<b>Totales</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>66</b>	<b>59</b>	<b>155</b>	<b>17.4</b>

**Tabla 2.-** Incidencia de HU en las generaciones de la familia I.

Distribución de la incidencia de HU en las 3 generaciones de la familia I					
Generación	Hijas c/HU	* $\chi^2$ ; P	Hijos c/HU	* $\chi^2$ ; P	Total
<b>2002</b>	12.5%	0.01; 0.937	0%	1.22; 0.269	7.1%
<b>2003</b>	23.5%	0.14; 0.712	33%	2.34; 0.126	26.9%
<b>2004</b>	40%	0.22; 0.639	23%	0.00; 0.965	30.4%

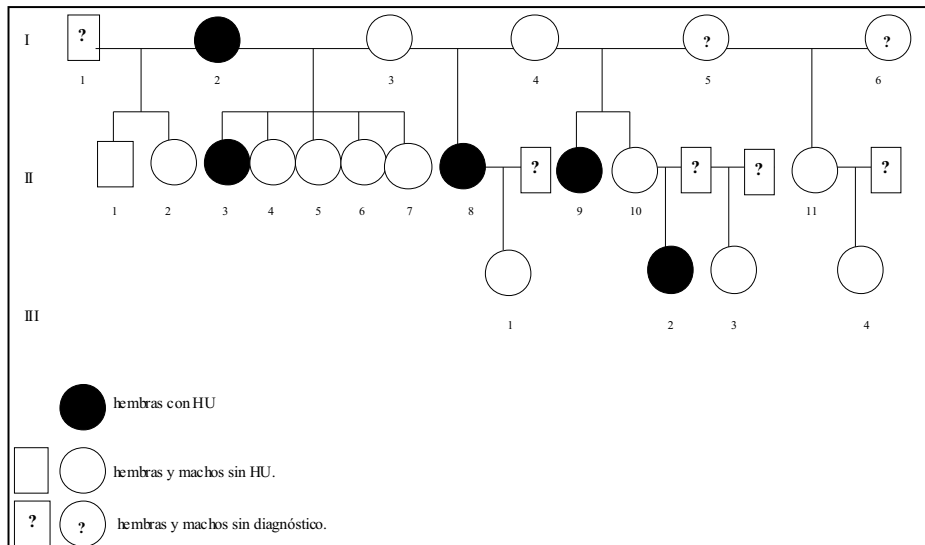
\* $\chi^2$  entre generaciones 2002; 2002-2003; 2003-2004 respectivamente. P: probabilidad.

**Tabla 3.-**Distribución por sexo y tamaño del Anillo Herniario en las crías afectadas de la Familia I.

Distribución por sexo y tamaño del Anillo Herniario (AH) de las crías afectadas en la Familia I			
	AH: 1 a 1.5cm	AH> 1.5cm	TOTAL
<b>Hijas</b>	11 (47.83%)	2 (8.69%)	13 (56.52%)
<b>Hijos</b>	5 (21.73%)	5 (21.75%)	10 (43.48%)
<b>Totales</b>	16 (69.56%)	7 (30.44%)	23

**Tabla 4.-** Prueba de  $\chi^2$  para diferentes mecanismo de herencia monogénica en la Familia I.

Tipo de Herencia		$\chi^2$ entre generaciones		
		1999	2001	2002
Autosómico	Dom	$\chi^2_1=40.8$ ; $P<<0.001$	$\chi^2_1=6.82$ ; $P<0.01$	$\chi^2_1=129.89$ ; $P<<0.001$
	Rec	$\chi^2_1=4.72$ ; $P<0.5$	$\chi^2_1=2.25$ ; $0.1>P>0.05$	$\chi^2_1=0.91$ ; $0.5>P>0.3$
Influido por el sexo		$\chi^2_3=14.7$ ; $P<<0.5$	$\chi^2_3=26.01$ ; $P<<0.001$	$\chi^2_3=3.37$ ; $0.5>P>0.3$
Ligado al sexo		$\chi^2_3=2.46$ ; $P:0.5>P>0.3$	$\chi^2_3=18.53$ ; $P<0.001$	$\chi^2_3=3.32$ ; $0.5>P>0.3$



**Figura 1.** Genealogía de la Familia I

entre los distintos padrillos ( $\chi^2_{11}=8.02$ ;  $P=0.71$ ) (tabla 1). En la Familia I, la prevalencia de HU fue mayor en las hembras (11.6%) que en los machos (8.9%), aunque el RR fue de 1.27, el resultado fue no significativo ( $\chi^2_1=0.26$ ;  $P=0.61$ ) (tabla 1). En la Tabla 2 se muestra la Incidencia (I) de HU en la Familia I de acuerdo al sexo para cada generación analizada. En esta familia observamos que entre las generaciones

diferentes la frecuencia de HU en las hijas aumenta pero en los hijos la incidencia oscila entre las diferentes generaciones<sup>5</sup>. En la Tabla 3 se muestra la distribución del tamaño del anillo herniario (AH) por sexo, para la Familia I. La mayoría de las crías (69.56%) presentó un AH pequeño ( $\leq 1.5$  cm) y se observó que el 73.5% presentaba contenido. En la Figura 1 se muestra la genealogía de la Familia I. En la misma se

observa que la mayoría de las crías son hembras, de las cuales 4 presentan HU.

En la Tabla 4 se describen diferentes tipos herencia monogénica que potencialmente podrían explicar la trasmisión de HU de una generación a la siguiente. El único mecanismo de herencia que no presentó diferencias significativas con los datos del presente trabajo fue el autosómico recesivo. Para la herencia ligada al sexo recesiva se observa que sus frecuencias oscilan entre las tres generaciones resultando significativa en la generación 2001.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de la HU en las familias analizadas en el presente trabajo fue menor que la (17.4%) descrita por Enzerink *et al.*<sup>4</sup> (29.5 %), lo que concuerda con lo descrito por dicho autor respecto a que la HU disminuye con la edad. Sin embargo también se debe considerar que la prevalencia de HU en nuestra población puede diferir a la descrita por dicho autor debido al nivel de consanguinidad presente en la raza SPC, específicamente en ésta familia que presenta una base genética uniforme dado que los padrillos presentan ancestros comunes entre la 4ª y 9ª generación ([www.dmtc.com/dmtc98/pedigree](http://www.dmtc.com/dmtc98/pedigree)).

En este caso y como lo descrito por otros autores<sup>10, 11, 12, 13</sup>, la HU persiste hasta una edad mayor (15 a 21 meses) como se observa en el presente artículo (18 meses de edad). También se observó que las prevalencias resultaron similares en diferentes familias como lo descrito en bovinos<sup>11</sup>.

En cuanto a la prevalencia de la HU según el sexo se observa que fue más frecuentes en hembras que en machos, coincidiendo con lo observado por otros autores<sup>6, 8</sup>. El RR en las hembras (1.27) fue menor que el observado por Freeman y Spencer<sup>6</sup> (1.8) posiblemente debido a que el estudio de dichos autores fue realizado en una muestra de equinos provenientes de un hospital.

Al considerar la evaluación del tamaño del AH entre los sexos observamos que los machos presentaron mayor cantidad de individuos con AH grande que las hembras, lo cual ya

había sido observado en esta población en un estudio anterior resultando estas diferencias significativas<sup>14</sup>.

Al analizar los diferentes mecanismos de herencia testados se observa que en las tres generaciones presentaron diferencias significativas para la herencia autosómica dominante, por lo cual se asume que no coincide con dicha hipótesis de herencia. En cambio para herencia autosómica recesiva el  $\chi^2$  resulto no significativo en las 3 generaciones testadas lo cual coincide con la genealogía (fig. 1).

El padre I1 fue el que presentó la mayor frecuencia de HU con respecto a los demás padrillos por lo cual se asume que es portador de HU ( $X^hY$ ) el cual al cruzarse con la yegua III ( $X^hX^h$ ) tienen un descendiente macho II1 sin HU ( $YX^H$ ) dado lo cual se descarta la posibilidad de que exista herencia ligada al sexo.

Con respecto a la prevalencia de la HU resultó ser mayor en las hembras que en los machos lo cual coincide con lo observado por otros autores que describen un riesgo significativamente mayor en hembras de otras especies, así como en varias razas equinas<sup>6, 8, 10</sup>.

Además si consideramos los estudios del genoma comparativo en mamíferos, específicamente de humanos están descritos genes ligados al X en la organización de la línea media, así como genes asociados a anomalías diafragmáticas y onfalocel<sup>1, 9, 10</sup>.

En este trabajo se observó que el AH fue menor en hembras, esto podría estar vinculado a una mayor resistencia de la línea media, asociado a la preñez. Este estudio concuerda con lo descrito en bovinos respecto a la existencia de un gen influido por el sexo con efecto dominante en machos y recesivo en las hembras<sup>16</sup>. Sin embargo otros autores<sup>7, 9</sup> observaron una mayor prevalencia de HU en hembras de diferentes especies y entre razas equinas. De acuerdo al trabajo de Medero *et al.*<sup>15</sup> la diferencia entre el tamaño del anillo herniario podría también estar vinculado a un tipo de herencia de un gen influido por el sexo con efecto dominante en machos y recesivo en las hembras ya que en éste

sexo el AH fue menor al estudiar una muestra de 5 generaciones (1997-2001) siendo el test de Fisher casi significativo ( $P=0,067$ ). Este resultado coincidiría con lo descrito en la especie bovina<sup>3</sup>. Otros autores<sup>10</sup> que han realizados estudios en diferentes especies concluyen que dada la variabilidad en su tamaño, la diferencia entre los sexos y su evolución probablemente la herencia sería con penetrancia incompleta y gobernada por varios genes.

De acuerdo a Ding y col.<sup>2</sup> se han identificado marcadores genéticos asociado a *loci* de susceptibilidad a la HU en suinos, localizándose en los siguientes cromosomas: 1, 2, 4, 7, 10, 13, 14, y 15 por lo cual se estima que intervienen varios genes (oligogénica) en la HU en suinos y posiblemente con diferentes mecanismos de herencia.

Recientemente Morgan y col<sup>16</sup> han agrupado filogenéticamente a los mamíferos placentarios. De acuerdo a dichos datos estos mamíferos presentan un linaje a partir de un ancestro común denominado XENARTHRA, perteneciente al linaje Laurasiatheria en el que se agrupan varios animales domésticos (caninos, felinos, bovinos, equinos, suinos). Según el cual la especie que presenta menor distancia genética con el *Equus Caballus* es la *Sus Scrofa*. Este dato es de gran importancia para estudiar el genoma equino mediante genómica comparativa y en este caso analizar los genes candidatos de la HU en equinos.

## CONCLUSIONES

-La tasa de prevalencia para la población de SPC a los 18 meses fue de 17.4%, siendo en su mayoría pequeñas, aunque persisten las HU grandes (mayores de 1,5cm).

-El RR en hembras fue mayor (1,27) que la de los machos.

-La distribución de la HU grandes resultaron mayores en machos (21,75%) que en hembras (8,69%).

-De acuerdo a nuestros resultados en la HU podrían estar interactuando varios genes con diferentes mecanismos hereditarios, entre el que consideramos más probable la herencia autonómica recesiva.

## AGRADECIMIENTOS

CIDEC, CSIC, Lavarello,

## BIBLIOGRAFIA

1. Carmi, R.; Meizner, I.; Katz, M. Familial congenital diaphragmatic defect and associated midline anomalies: further evidence for an X-linked midline gene?. *Am J Med Genet* 1990; 36(3): 313-5.
2. Ding, NS.; Mao, HR.; Guo, YM.; *et al.* A genome-wide scan reveals candidate susceptibility loci for pig hernias in an intercross between White Duroc and Erhualian. *J. Anim. Sci.* 2009. 87:2469-2474.
3. Distl O., Herrmann R., Utz J.; *et al.* Rosenberger E. Inheritance of congenital umbilical hernia in German Fleckvieh. *J. Anim. Breed. Genet.* 2002; 119:264-273.
4. Enzerink, E.; Van Weeren, P.R.; Van der Velden. Closure of the abdominal wall at the umbilicus and the development of umbilical hernias in a group of foals from birth to 11 months of age. *Vet. Rec.* 2000; July (8): 37-39.
5. Falconer, D.S.; Mackay, T.F.C. Introducción a la genética cuantitativa. 4ª Ed. 2006. Acribia S.A. Zaragoza. Pag.
6. Freeman, D.E.; Spencer, P.A. Evaluation of age, breed and gender as risk factors for umbilical hernia in horse of a hospital population. *Am.J.Res.* 1991; 52(4):637-639.
7. Hámori, D. Constitutional disorders and hereditary diseases in domestic animals. *Elseiviers.* Hungary. Budapest. 1983; (11): 728.
8. Hance, SR.; De Boees, RM.; Clem, MF. Umbilical, Inguinal, and Ventral hernias in Horse. *The Compendium equin.* 1990; 12(6):862-1.
9. Havalad, S.; Noblett, H.; Speidel, BD. Familial occurrence of omphalocele suggesting sex-linked inheritance. *Arch Dis Child.* 1979 54: 142-3.



ESTUDIO GENÉTICO DE LA HERNIA UMBILICAL

10. Hayes, HM.; Congenital Umbilical and Inguinal Hernias in Cattle, Horses, Swine, Dogs and Cats: Risk by breed and sex among hospital patients. *Am J Vet Res.* 1974; 35: 839-2.
11. Herrmann R., Utz J., Rosenberger E.; *et al.* Risk factors for congenital umbilical hernia in German Fleckvieh. *Vet.Jour.* 2001: www.idealibrary.com.
12. Holt, PE. Hernia and Ruptures in the Horse. *Equine Practice.* 1986 (10): 13-16.
13. Markel, MD.; Pascoe, JR; Sams, AE. Strangulated umbilical hernias in horses, 13 cases (1974-1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association;* 1987; 190: 694.
14. McClure, JJ.; Equine disease association studies: a clinician's perspective. *Animal Genetics.* 1988; 19: 409-415.
15. Medero, A.; Kelly, L.; Nicolini, P; *et al.* 2003. Estudio del tamaño de la HUen una familia de Pura Sangre de Carrera. *8<sup>th</sup> Congreso de la Asociación Mundial de Veterinaria Equina.* Bs.As. Argentina setiembre 2003. CD de las Jornadas. Poster: RO28.
16. Morgan, C.; Foster , P.G.; Webb, A.E.; *et al.* 2013. MBE (Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Molecular Biology and Evolution. Advance Access published June 29. Downloaded from <http://mbe.oxfordjournals.org/> at UREP on July 19, 2013.
17. Robinson, R.1977. Genetic aspects of umbilical hernia incidence in cats and dogs. *Vet.Rec.*100: 9 -10.
18. Warren, T. R., y Atkeson, F. W. (1931). Inheritance of hernia in a family of Holstein-Friesian cattle. *Journal of Heredity,* 22(11), 345-352.