

ARTÍCULO ORIGINAL

Lesiones asociadas a la Hematuria Enzoótica Bovina (HEB) en animales de matadero (camal) de la Provincia Bolívar, Ecuador

Carlos Bulnes^I, Ángela Calderón Tobar^{II}

^IUniversidad Agraria de La Habana, Facultad de Medicina Veterinaria, Autopista Nacional y Carretera de Tapaste, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: cbulnes@unah.edu.cu. ^{II}Universidad Estatal de Bolívar, Avenida Che Guevara y Gabriel Secaira Guaranda, Ecuador.

RESUMEN: Con el objetivo de estudiar las alteraciones anatomopatológicas en vejiga y esófago de bovinos enviados al matadero, se analizaron 228 animales procedentes de diferentes cantones de la provincia Bolívar, Ecuador. Para el análisis de los resultados de las lesiones macroscópicas en estos órganos, se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo a la gravedad de las mismas. Las muestras que se tomaron para el estudio histopatológico se fijaron en solución de formol neutro tamponado al 10% y se procesaron por la técnica clásica de corte e inclusión en bloques de parafina y teñidos con hematoxilina y eosina. Las lesiones asociadas a la Hematuria Enzoótica Bovina (HEB), fueron observadas en el 53,5% de los órganos estudiados en el camal de Babahoyo, lo que indica la alta frecuencia de presentación de las mismas. Los resultados morfológicos de los animales procedentes de las zonas ganaderas estudiadas, evidenciaron la presencia de lesiones y neoplasias de origen vascular y epitelial fundamentalmente, con diferentes grados de severidad ($p < 0,05$) en vejiga urinaria 77,9%, esófago 14,7% y en ambos órganos el 7,4%, lo que confirma el diagnóstico clínico de animales afectados con esta enfermedad en la región.

Palabras clave: Hematuria Enzoótica Bovina, cuadro lesional, toxicosis por plantas, neoplasias.

Lesions associated to the Enzootic Bovine Hematuria (EBH) in animals of abattoir (slaughterhouse) of Bolivar province, Ecuador

ABSTRACT: With the objective of studying the anatomopathological alterations in bladder and oesophagus of bovine sent to the abattoir, 228 animals from different cantons of Bolivar province were analyzed. Macroscopic injuries in these organs were classified according to the gravity of lesions and grouped into four categories. The samples taken for the histopathological study were fixed in 10% buffered formalin, embedded in paraffin wax and stained with hematoxylin and eosin. The lesions associated to EBH were observed in 53.5% of the affected organs at Babahoyo slaughterhouse, which indicated the high frequency of their presentation. The morphopathological results of the animals from the affected areas evidenced the presence of injuries and neoplasias from vascular and epithelial origin, mainly with different severity degrees ($p < 0.05$) in urinary bladder 77.9%, in oesophagus 14.7% and in both organs 7.4%, which confirm the clinical diagnosis of affected animals regarding this disease in the region.

Key words: Bovine Enzootic Haematuria, lesional square, plant toxicosis, neoplasias.

INTRODUCCIÓN

Los tumores vasculares de la vejiga urinaria son raros, excepto en casos de Hematuria Enzoótica Bovina, lo que ha sido descrito por varios autores en diferentes regiones (1,2,3). Estas alteraciones tisulares se han asociado a la ingestión de la planta *Pteridium*

spp., la cual es considerada como invasora en zonas de pastoreo y que presenta altas concentraciones del principio tóxico mayoritario: ptaquilósido (4).

En fases iniciales de la enfermedad ocurre una microhematuria que puede ser poco perceptible (estado subclínico); y progresivamente la orina se torna os-

cura por la presencia de hemátíes en el sedimento, pasando por emisiones enrojecidas intermitentes o macrohematuria (estado clínico). Estas lesiones son una manifestación de un síndrome hemorrágico característico de la intoxicación aguda por helecho macho; en algunos casos, la intoxicación ocurre antes de que las lesiones macroscópicas sean visibles (5). Cuando predomina el curso crónico de la HEB, se describe entre una de las formas de presentación, el Síndrome Digestivo Anterior (SDA) o Carcinoma de la región orofaríngea donde se observan lesiones en la base de la lengua, región orofaríngea, esófago y cardias, caracterizadas por la presencia única o múltiple de tejidos preferentemente proliferativos (4,6). Se cree que las verrugas del tracto alimentario que implican al esófago, al pre-estómago, y a la cavidad oral están relacionadas con diferentes variantes del BPV (del inglés Bovine Papillomavirus) (7,8,9,10) y constituye un riesgo mayor cuando carcinógenos como los frondes de los helechos, integran la mayor parte de la dieta y se asocian a su vez con tumores vesicales (11).

Estudios precedentes realizados en la provincia Bolívar (12) demostraron la presencia de factores de riesgo en la presentación de hematuria en zonas ganaderas de esa región del país, dados por la alta invasión de la planta en las áreas de pastoreo, la caracterización de la especie dominante y la observación de manifestaciones clínicas (hematuria) en bovinos afectados, de ahí que resultó indispensable realizar investigaciones que permitieran llegar a la confirmación morfológica del cuadro clínico de la HEB, constituyendo objetivo fundamental de este trabajo estudiar las alteraciones anatomopatológicas en vejiga y esófago de bovinos de matadero, procedentes de diferentes cantones de la provincia Bolívar, Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para este estudio se inspeccionaron la vejiga urinaria y el esófago de 228 animales faenados en el camal de Babahoyo, a donde tributaban los animales de la provincia Bolívar. Los animales provenían de los cantones Caluma (32 animales), San Miguel de Bolívar (157 animales), Chimbo (13 animales), Echeandía (9 animales) y Chillanes (17 animales).

Para el examen macroscópico de vejiga, se tuvo en consideración su contenido (en el caso de las vejigas que no estaban vacías) y las características de la orina; así como, la apariencia morfológica de la mucosa vesical.

En el caso del esófago, se extrajo el órgano considerando su porción anterior (desde la región orofaríngea)

hasta su inserción en el cardias, se hizo una incisión longitudinal y se procedió a la observación de la mucosa del mismo.

Atendiendo a las características macroscópicas de las lesiones encontradas, se clasificaron en cuatro grupos:

Grupo I: Vejigas que presentaron alteraciones vasculares leves, (congestión difusa de la mucosa, edema y dispersos focos hemorrágicos de tipo petequiales o equimóticos), sin que se observaran lesiones de carácter tumoral.

Grupo II: Vejigas que presentaron alteraciones vasculares leves y/o severas, unido a cambios tisulares que indiquen lesión tumoral, caracterizadas por protuberancias de la mucosa, focales o difusas y aumento del grosor de la misma con incremento de la consistencia.

Grupo III: Alteraciones de la mucosa del esófago, dadas por la presencia de estructuras de aspecto papiliforme, ramificado o no, y se consideró la localización y el número de lesiones presentes.

Grupo IV: Se consideraron los animales que presentaron lesiones en la mucosa del esófago y en la vejiga urinaria, independientemente de la gravedad de las lesiones observadas.

Para el estudio histopatológico se tomaron muestras del 25% de las lesiones presentes en la vejiga y en el esófago, las que se fijaron en solución de formol neutro tamponado al 10%, se procesaron por la técnica clásica de corte e inclusión en bloques de parafina y se colorearon con hematoxilina y eosina (13) en el Laboratorio Clínico Hormonal e Histopatológico (CORPOLAB) de Guaranda, Ecuador.

Las observaciones se realizaron en un video microscopio modelo ME-2000 BILL, Serie No. 00BLEC 1028 del laboratorio Clínico Veterinario de la Universidad Estatal de Bolívar, donde se tomaron las imágenes correspondientes.

El procesamiento estadístico de los resultados se realizó mediante el test de Comparación de Proporciones Múltiples.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Lesiones asociadas a la HEB en vejiga y esófago, fueron observadas en el 53,5% de los casos estudiados en el camal de Babahoyo, lo que indica la alta frecuencia de presentación de las mismas. Hubo diferencias significativas ($p \leq 0,05$) entre los grupos, en

correspondencia con los lugares de origen de los animales (Tabla 1). Los cantones con mayor grado de afectación fueron Chimbo y San Miguel de Bolívar donde estuvieron las afectaciones más graves de la mucosa vesical y el mayor porcentaje de lesiones mixtas (vejiga-esófago).

Las lesiones macro y microscópicas observadas en los animales estudiados por grupo fueron:

Grupo I: El examen macroscópico mostró congestión marcada y discreto edema, áreas focales de hemorragias petequiales y equimosis dispersas, tumefacción y aspecto vesicular de la mucosa vesical (Fig. 1). Las lesiones microscópicas de carácter no neoplásicas que se encontraron en este grupo fueron hiperplasia, aspecto vacuolar, balonamiento y ectasia capilar del epitelio transicional. En el estroma se observó edema de grado variable, hemorragias focales y difusas, trombosis, endoteliosis, degeneración hialina de la pared vascular e infiltrados focales linfoplasmocitarios. Estos cambios anatomopatológicos han sido descritos por varios autores en la fase aguda de la enfermedad (4,6,14,15); sin embargo, resulta de interés la presencia de alteraciones microscópicas de carácter neoplásico en nueve de las 81 vejigas comprendidas en este grupo (11,1%) que no tenían evidencias macroscópicas de apariencia tumoral, lo que justifica el criterio de que los procesos de este tipo, no siempre responden a patrones lesionales típicos (16). Se ha demostrado, en condiciones naturales y experimentales, que esto

está asociado a varios factores que incluyen procesos tales como la localización de la planta, la edad de los animales, la duración de la ingestión y la actividad microsomal inducida por administración crónica de fenotiacina, entre otros factores. (17,18,19,20,21). Las alteraciones de tipo cancerosas encontradas, fueron las que se describen para los tumores de origen vascular (Hemangioma cavernoso y Hemangiosarcoma); así como, otros tumores de origen epitelial (Carcinoma *in situ*) y de origen mesenquimatoso, clasificados como leiomioma y mixosarcomas. En este sentido, se ha establecido que el criterio de lesiones y manifestaciones tempranas de la enfermedad y la presencia de estos y otros tumores en la vejiga de animales afectados por Hematuria Enzoótica, resulta poco provechosa desde el punto de vista clínico de la enfermedad (15,17).

Grupo II. Macroscópicamente, se observaron áreas de aspecto nodular rojizas o hemorrágicas, simples o múltiples, que hacían marcados relieves en la superficie de la mucosa vesical, alternando con zonas abultadas de consistencia fibrosa de color grisáceo. En los casos más severos, las formaciones nodulares, únicas o multicéntricas mostraban estructuras de color vinoso o blanco-grisáceo que se correspondían con lesiones ulcerativas crateriformes con exudado mucopurulento. Se observaron estructuras de aspecto pedunculado, muy hemorrágicas, que coincidían, en los casos en los que había repleción urinaria, con contenido de sangre viscosa y oscura (Figs. 2 y 3).

TABLA 1. Frecuencia de lesiones macroscópicas asociadas a la HEB encontradas en vejiga y esófago atendiendo a la procedencia de los animales./ *Frequency of macroscopic lesions associated to EBH found in bladder and oesophagus according to the origin of animals.*

Cantón	Total de animales faenados	Frecuencia de lesiones macroscópicas encontradas %						Total de animales con lesiones
		Vejiga			Esófago	Esófago y Vejiga		
		I	II	Total	III	IV	Total	
Caluma	32	5 (15,6) ^c	0	5 (15,6) ^c	1 (3,1) ^a	0	1 (3,1) ^b	6 (18,7) ^d
San Miguel de Bolívar	157	52 (33,1) ^b	11 (7,12) ^a	63 (40,1) ^b	13 (8,28) ^a	6 (66,6) ^a	19 (33,3) ^a	82 (52,2) ^c
Chimbo	13	6 (46,1) ^b	3 (20,1) ^a	9 (69,2) ^a	2 (15,3) ^a	2 (22,2) ^b	4 (30,7) ^a	13 (100) ^a
Echeandía	9	7 (77,7) ^a	0	7 (77,7) ^a	0	0	0	7 (77) ^b
Chillánes	17	11 (64,7) ^a	0	11 (64,7) ^a	2 (11,7) ^a	1 (5,88) ^c	3 (17,6) ^{ab}	14 (82,3) ^b
Total	228	81 66,4%	14 11,5%	95 77,9%	18 14,7%	9 7,4%	27 22,1%	122 53,5%

Proporciones con letras desiguales por columna, difieren $p < 0,05$

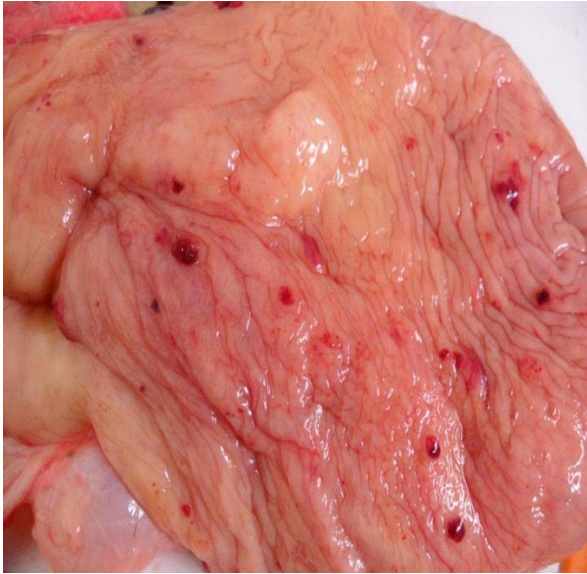


FIGURA 1. Vejiga: Tumefacción y hemorragias puntiformes difusas en la mucosa./ *Urinary Bladder: Tumefaction and diffused otted haemorrhages present in mucose.*

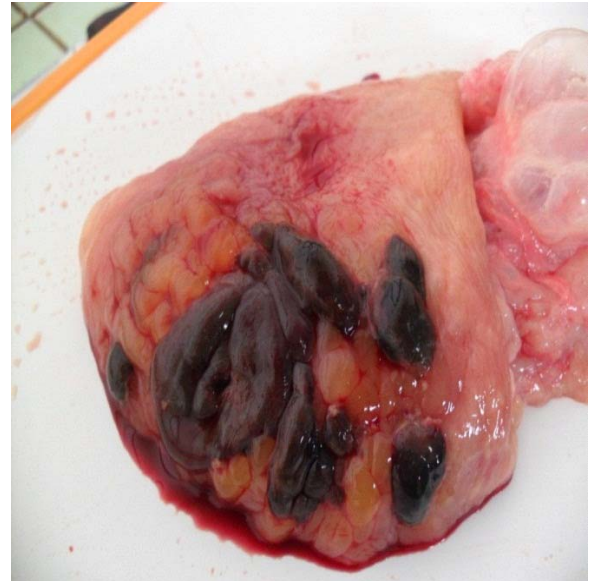


FIGURA 3. Vejiga: Aspecto tumoral de la mucosa vesical mostrando extensas áreas al relieve de aspecto hemorrágico./ *Urinary Bladder. Tumorous aspect of the vesicle mucose membrane showing extensive hemorrhagic areas.*

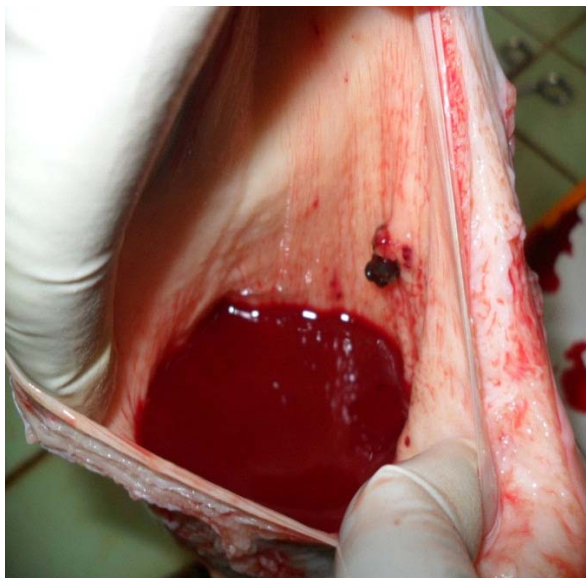


FIGURA 2. Vejiga: lesión de aspecto tumoral pedunculado y repleción vesical mostrando orina con sangre./ *Urinary Bladder: Peduncle tumour like lesion and vesicle repletion showing blood in urine.*

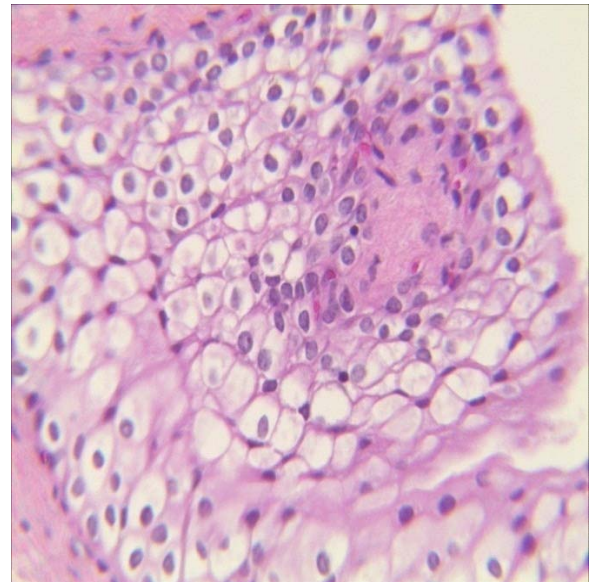


FIGURA 4. Vacuolización y alteraciones de aspecto displásico y anaplásico del urotelio. Carcinoma *in situ*./ *Vacuolation and urothelial displasic and anaplastic alterations. Carcinoma in situ H and E. 400x.*

Desde el punto de vista histológico, los cambios de urotelio vesical se caracterizaron por hiperplasia, vacuolización, demostrada por la presencia de marcados halos perinucleares, y áreas focales con cierto grado de atipia celular y cariomegalia; así como, otras alteraciones de aspecto displásico y anaplásico (Fig.4).

En ninguno de los casos se observó crecimiento infiltrante hacia el estroma. No obstante, estos cambios pueden estar asociados a la presencia de tumores del tipo de Carcinoma *in situ*, según lo referido por varios autores (15,16).

Las alteraciones vasculares presentes en este grupo, fueron similares a las descritas en el Grupo I, pero con mayor grado de severidad y se caracterizaron por la presencia de nichos celulares formados por cordones tortuosos de células epitelioides y proliferación de células endoteliales fusiformes que dan origen a pequeñas estructuras vasculares (22). Los cambios vasculares consistían fundamentalmente, en estructuras conformadas por vasos sanguíneos en proliferación con espacios vasculares dilatados llenos de sangre y delimitados por una pared de células endoteliales engrosadas con márgenes demarcados pero no encapsulados, generalmente de aspecto cavernoso. En los casos más severos se observaron en estos espacios, células neoplásicas de forma y tamaño variados con núcleos redondeados u ovoides, hipercromáticos y con figuras de mitosis, (Figs. 5 y 6), lo que se corresponde con tumores de origen vascular clasificados como hemangiomas y hemangiosarcomas (6,7,9,15). Estas fueron las formas tumorales de mayor frecuencia de presentación en este estudio. En ocasiones se observaron masas celulares sólidas de proliferación vascular no bien delimitadas. La clasificación histopatológica de estos tumores es muy complicada, debido al patrón de crecimiento vascular, la tendencia de solidificación del tumor y la reactividad celular endotelial, lo que ha sido reconocido recientemente

como parte componente del cuadro anteriormente descrito (11,16,22,23,24). Estos criterios deben ser considerados dentro del diagnóstico diferencial en este complejo proceso. En algunos de los casos estudiados (5) hubo infiltrado difuso con predominio de polimorfonucleares neutrófilos y ulceración del borde de la lesión. Otras alteraciones del estroma, sugieren la presencia de tumores clasificados como leiomiomas y mixosarcomas, en coincidencia con lo que describen otros autores (15,17). La frecuencia de presentación de estas alteraciones, aparecen en la Tabla 2.

Grupo III: Las lesiones macroscópicas se confinaron al tercio anterior del esófago y se caracterizaron por la presencia de estructuras digitiformes ramificadas 7/18 (38,8%) o por pequeñas protuberancias verrucosas de tipo papiliformes bien circunscriptas que hacían pequeños relieves en la superficie del órgano, 11/18 (61,1%), únicas o múltiples (Fig. 7). Las neoplasias halladas en el esófago de los bovinos afectados fueron Papiloma verrucoso (Fig. 8), Carcinoma *in situ* y Carcinoma de células escamosas, lo que ha sido descrito por diferentes autores (6,14,25) en bovinos afectados con HEB. La mayoría de los tumores del esófago son malignos; existe una proporción muy pequeña (menos del 10%) clasificados como leiomiomas (tumor benigno del músculo liso) o tumores del estroma

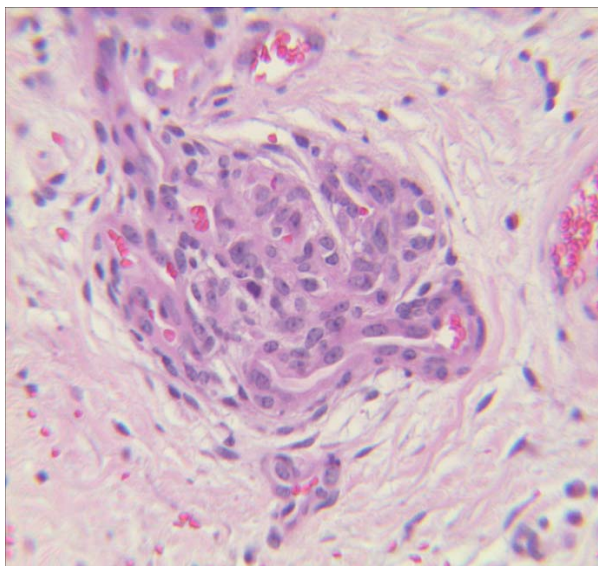


FIGURA 5. Vejiga: Nichos celulares formados por cordones tortuosos de células epitelioides y proliferación de células endoteliales fusiformes. Hemangiosarcoma./Urinary Bladder. Cellular niches formed by tortuous cords of epithelial cells and proliferation of endothelial fusiform cells. Hemangiosarcoma H and E. 400x.

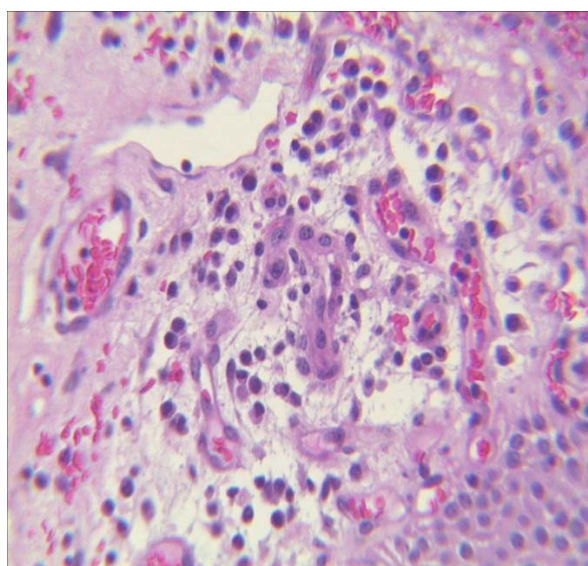


FIGURA 6. Vasos sanguíneos en proliferación con espacios vasculares dilatados llenos de sangre y delimitados por una pared de células endoteliales e infiltración plasmocítica. Hemangioma./Blood vessels in proliferation with vascular spaces full of blood and delimited by a wall of endothelial cells and plasmocytical infiltration. Hemangioma H and E. 400x.

TABLA 2. Frecuencia de presentación de neoplasias en vejiga y esófago de los bovinos examinados en el camal de Babahoyo./ *Frequency of neoplasias in bladder and oesophagus of the examined bovine in Babahoyo slaughterhouse.*

Tumores (Vejiga n=44) (Esófago n=42)	Órganos			
	Vejiga	Proporción	Esófago	Proporción
Hemangiosarcoma	18	0,21 ^a	0	0.00
Hemangioma	15	0,17 ^a	0	0.00
Leiomioma	4	0,05 ^b	0	0.00
Mixosarcoma	3	0,03 ^b	0	0.00
Papiloma	0	0,00 ^b	27	0,31 ^a
Carcinoma <i>in situ</i>	4	0,05 ^b	9	0,10 ^b
Carcinoma de células escamosas	0	0,00 ^b	6	0,07 ^{bc}
Total de neoplasias	44	----	42	----

Proporciones con letras desiguales por columna, difieren $p < 0,05$

gastrointestinal (26) que no fueron observados en nuestro trabajo, ya que el resto de las estructuras del sistema gastrointestinal, no fueron investigadas. Estos autores señalan que los tumores malignos son por general los adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas y en ocasiones, carcinomas de células pequeñas. En las muestras de esófago revisadas en nuestro estudio, solo se observaron lesiones de tipo papilomatosas caracterizadas por hiperplasia del epitelio, acantosis y proyecciones papilares de la lámina

propia cubiertas por epitelio escamoso, que se desarrollan en diversos sitios del tejido sin cambios citológicos notables. En otros casos, se observó claramente la producción de queratina por el tumor, bien diferenciado, con epitelio escamoso acantótico (27). El patrón tumoral de este tipo de cáncer, presenta masas de células escamosas epidermoides con las características formaciones a modo de perlas epiteliales.



FIGURA 7. Esófago: Estructura de aspecto verrucoso en la mucosa./*Oesophagus: Wart like structure in the mucous membrane.*

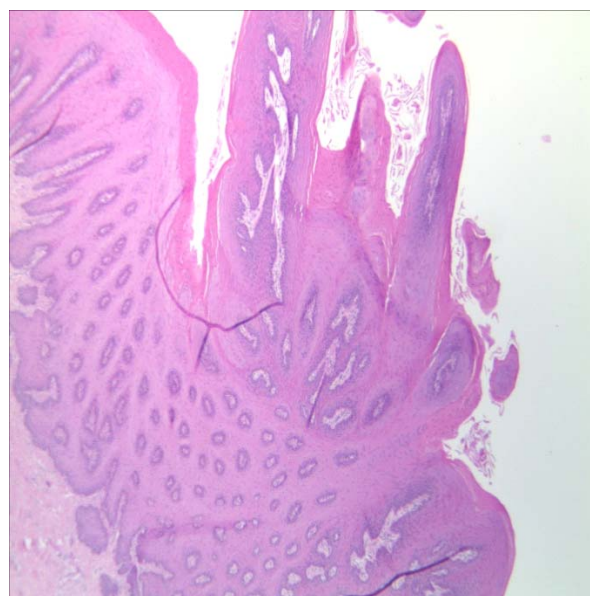


FIGURA 8. Hiperplasia marcada del epitelio del esófago, acantosis y proyecciones papilares Papiloma verrucoso./*Marked oesophagus epithelium hyperplasy. Acanthosis and papillar projections. Verrucosum papilloma H and E. 400x.*

En el caso del carcinoma *in situ*, las imágenes histológicas de este tipo de tumor, se correspondieron con las lesiones anteriormente descritas, aunque en el esófago hubo proliferación celular en forma de proyecciones hacia la submucosa, con la presencia de cambios nucleares exuberantes, abundantes figuras de mitosis y cierta atipia citológica de las células del estrato basal. La frecuencia de presentación de estos tumores se muestra en la Tabla 3.

Se cree que las verrugas del tracto alimentario que implican al esófago, al pre-estómago, y a la cavidad oral están relacionadas con el BPV-3 y especialmente con el BPV-4 (7, 9). También es posible la transformación maligna de las lesiones del tracto alimentario inducidas por el BPV-4 en carcinomas y constituye un riesgo mucho mayor cuando carcinógenos como los frondes de los helechos, integran la mayor parte de la dieta. BPV 4 y BPV 2, se asocian, con tumores vesicales y con la presencia de papilomas en el esófago, rumen, retículo y en el intestino delgado. (11,28,29,30). Nuestros resultados coinciden con estos criterios que establecen la especificidad de localización de estos tumores en la parte alta del aparato digestivo, provocando papilomas orales que puede volverse maligno en animales adultos, alimentados con helecho.

Grupo IV. Las lesiones de la mucosa esofágica que se observaron, son las descritas en los grupos anteriores. La presentación de tumores en el tracto digestivo de los animales estudiados en el camal, se han asociado a la HEB (6, 31);, sin embargo, resulta contradictorio que el 50% de los tumores esofágicos observados en este grupo, aparecieran en animales sin lesiones evidentes en la vejiga de Hematuria Enzoótica y que en los casos donde coinciden con alteraciones vasculares de la mucosa vesical, estas no son las que se describen para la forma crónica de evolución de la enfermedad como plantean varios autores (6,10).

En dos de esos casos se presentaron alteraciones microscópicas de carácter tumoral en la vejiga, asociados a neoplasias de origen vascular. Esto implica entonces, una interpretación moderada de la relación de estas alteraciones con la Hematuria Enzoótica Bovina dada las características de las lesiones (papilomas únicos o múltiples sin llegar a afectar directamente a la región orofaríngea). No obstante, está bien documentado el hecho de que esta entidad ha sido asociada al virus del papiloma bovino latente (BPV 4), (10,11,12,20,28,29) por la interrelación que puede existir entre la acción de sustancias mutagénicas y de carcinógenos activos presentes en *P. aquilinum*, como es el ptaquilósido, que están asociados a la transformación maligna del BPV 4 y al efecto inmunosupresor adicional que provoca esta transformación (30) y por las transformaciones fenotípicas que induce (18,20,21).

En total, se diagnosticaron 86 casos de tumores epiteliales y no epiteliales (Tabla 3). Hubo mayor frecuencia de presentación de tumores vasculares (Hemangioma y hemangiosarcoma, $p \leq 0,05$) en la vejiga y de papilomas ($p \leq 0,05$) en el esófago, con relación al resto de las neoplasias diagnosticadas durante el estudio. Las neoplasias de origen mesenquimatoso o epitelial observadas en la vejiga, siempre se evidenciaron en presencia de los tumores vasculares descritos. Los tumores de origen epitelial presentes en este estudio, particularmente el Carcinoma *in situ*, afectaron indistintamente a la mucosa vesical y la del esófago; en este órgano hubo un predominio de presentación de papilomas. Estos resultados, aun cuando no se observaron carcinomas de la región orofaríngea, coinciden con los descritos por varios autores (6,17,31).

La frecuencia de presentación de tumores de origen epitelial, fue superior ($p \leq 0,05$) a los de origen vascular, dado por la alta reiteración de papilomas en la mucosa esofágica, en los Grupos III y IV ($p \leq 0,05$) (Tabla 3).

TABLA 3. Frecuencia de presentación de tumores por grupos atendiendo al tejido que les dio origen./ *Frequency of tumours per groups according to the tissue they came from.*

Tumores (origen)	Grupos				Total
	I (vejiga)	II (vejiga)	III (esófago)	IV (vej.+esóf.)	
Vascular	4	27	0	2	33(0,38) ^b
Mesenquimatoso ¹	2	5	0	0	7(0,07) ^c
Epitelial	1	3	26	16	48(0,56) ^a
Totales	7	35	26	18	86

1 Muscular y mixomatoso

Proporciones con letras desiguales por columna, difieren $p < 0,05$

CONCLUSIONES

- Se observaron lesiones asociadas a la HEB, en el 53,5% de los casos estudiados en el camal de Babahoyo
- Los cantones con mayor grado de afectación fueron Chimbo y San Miguel de Bolívar, donde se observaron las afectaciones más graves de la mucosa vesical y el mayor por ciento de lesiones mixtas (vejiga-esófago)
- Los tumores de mayor frecuencia de presentación fueron los de origen vascular (Hemangioma cavernoso y Hemangiosarcoma) en la vejiga y tumores benignos de origen epitelial (Papiloma) en el esófago

REFERENCIAS

1. Carvalho T, Elias AP, Nunes T, Peleteiro MC, Dias S. Chemo-angiogenic profile of bovine urinary bladder tumors distinguishes urothelial carcinomas from hemangiosarcomas. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;121:344-358.
2. Giurgiu G, Mircean M, Scurtu I, Popovici C. Epidemiological, clinical and paraclinical investigations in cattle enzootic haematuria in an area from N-W of Transilvania. *Bull Univ Agric Sci Vet.Med.* 2008;65:12-15.
3. Aparecida da Silva I M, Mognato Scárdua II C, Dórea I M, Nunes LC, Freire Martins IV, Donatele DM. Prevalência de hematuria enzoótica bovina em rebanhos leiteiros na microrregião do Caparaó, Sul do Espírito Santo, entre 2007 e 2008. *Ciência Rural, Santa Maria.* 2009;39(6):1847-1850.
4. Sánchez-Villalobos A, Arraga de Alvarado CM, García-Brach D, Pino-Ramírez D, Villarroel-Neri R, Boscán-Ocando J. Observaciones clínico patológicas en vacas con hematuria enzoótica bovina. *Revista Científica, FCV-LUZ.* 2004;Vol. XIV, N° 4:317- 323.
5. Maxie MG, Newman SJ. The urinary system. In: MG. Maxie, ed. *Jubb, Kennedy, Palmer's Pathology of Domestic Animals.* 2005; 5th ed, Saunders-Elsevier, Edinburgh, p. 518-520.
6. Marrero E, Bulnes C, Sanchez LM, Palenzuela I, Stuart R, et al. *Pteridium aquilinum* Chronic cattle toxicity in Tarija Department, Bolivia. An Interdisciplinary characterization study. 6th International Symposium of Poisonous Plants. 2001;6-10 August, Glasgow, Scotland. Pamukcu, A.M, Price, J.
7. Sharma Rinku, Bhat Tej K, Om P. Sharma: The Environmental and Human Effects of Ptaquiloside-Induced Enzootic Bovine Hematuria: A Tumorous Disease of Cattle. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 2013;224, DOI 10.1007/978-1-4614-5882-1_3, © Springer Science-Business Media New York.
8. Roperto S, Borzacchiello G, Esposito I, Riccardi M, Urraro C, Luca R, et al. Productive Infection of Bovine Papillomavirus Type 2 in the Placenta of Pregnant Cows Affected with Urinary Bladder Tumors. *PLoS ONE.* <http://www.plosone.org>. 2012; Vol. 7 Issue 3e33569.
9. Roperto S, Borzacchiello G, Brun R, Leonardi L, Maiolino P, Martano M, et al. A review of bovine urothelial tumours and tumour-like lesions of the urinary bladder. *J Comp Pathol.* 2010;142:95-108.
10. Wosiacki SR, Claus MP, Alfieri AF, Alfieri AA. Bovine papillomavirus type 2 detection in the urinary bladder of cattle with chronic enzootic haematuria. *Mem Inst Osvaldo Cruz.* 2006;101:635-638.
11. Dias JDC, Mariana DC, Ignacchiti Patrícia GG, Giuriato Louisiane de C, Nunes E, et al. Detecção do papilomavírus bovino tipo 2 em bexigas de bovinos com Hematuria Enzoótica pela técnica de reação em cadeia de polimerase no sul do Espírito Santo, Brasil. *Rev Bras Med. Vet.* 2012;34(2):146-151.
12. Calderón Tobar A, Marrero E, Murillo V, Vega V. Reporte de Casos de Hematuria Enzoótica Bovina por ingestión de *Pteridium* ssp. en la región ganadera de San Miguel de Bolívar, Provincia Bolívar, Ecuador. *Rev Salud Anim.* 2011; 33(3):
13. Winston EM, Venzano AJ, Craig MI, Diodati JA, Funes D, Elizondo A, et al. Upper alimentary tract papillomas in calves related to papillomavirus infection. *Can Vet J.* 2010;51:877-880.
14. Marin RE, Marin O. Características anatomopatológicas de la vejiga urinaria de animales afectados con Hematuria Enzoótica Bovina en Jujuy. *Rev Med Vet.* 2004;85(6):240-245.
15. Gonzáles C, Chavera A, Perales R, Falcón N, Evaristo R. Caracterización de las lesiones

- encontradas en bovinos con hematuria vesical enzoótica en la zona de Oxapampa, Pasco. *Rev Inv Vet Perú*. 20014; 15:25-36.
16. Carvalho T, Naydan D, Nunes T, Pinto C, Peleteiro MC. Immunohistochemical Evaluation of Vascular Urinary Bladder Tumors from Cows with Enzoitic Hematuria. *Vet Pathol*. 2009;46:211-221.
 17. Ramos MG, Chavera A, Tabacchi L, Huamán H, Sandoval UN, Rodríguez JG. Lesiones anatómo-patológicas en cuyes intoxicados experimentalmente con *Pteridium aquilinum* como modelo animal para bovinos con hematuria vesical enzoótica bovina. *Rev Inv Vet Perú*. 2012;23(2):201-208.
 18. Oliveira LA, Lopes FM, Wysochi HL, Haraguchi M, Bressan FF, Caniceiro BD, et al. Ptaquiloside reduces NK cell activities by enhancing metallothionein expression, which is prevented by selenium. *Toxicol*. 2013;304:100-108.
 19. Gomes J, Magalhaes A, Carvalho AS, Hernandez GE, Papp SL, Head SR, et al. Glycophenotypic Alterations Induced by *Pteridium aquilinum* in Mice Gastric Mucosa: Synergistic Effect with *Helicobacter pylori* Infection. *PLoS ONE*. 2012;7(6):38353.
 20. Latorre AO, Furlan MS, Sakai M, Fukumasu H, Hueza IH, et al. Immunomodulatory effects of *Pteridium aquilinum* on natural killer cell activity and select aspects of the cellular immune response of mice. *J Immunotoxicol*. 2009;6(2):104-114.
 21. Latorre AO, Caniceiro BD, Wysocki HL, Haraguchi M, Gardner DR, Górniak SM. Selenium reverses *Pteridium aquilinum* induced immunotoxic effects. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2011;49(2):464-470.
 22. Pires I, Silva F, Felisbina L, Queiroga P, Rodrigues R, Henriques C, et al. Epithelioid hemangiosarcomas of the bovine urinary bladder: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural examination of four tumors. *J Vet Diagn Invest*. 2010;22:116-119.
 23. Warren AL, Summers BA. Epithelioid variant of hemangioma and hemangiosarcoma in the dog, horse, and cow. *Vet Pathol*. 2007;44:15-24.
 24. Meuten DJ, Everitt J, Inskeep W. Urinary bladder tumors. In: WHO histological classification of tumors of the urinary system of domestic animal. 2004; ed. Schulman FY, 2nd series, vol. 11, pp. 26-37. Armed Forces Institute of Pathology Washington, DC.
 25. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *American family physician*. 2006;73(12):2187-94.
 26. Morris WE, Agustín JV, Craig MI, Diodati JA, Funes D, Elizondo A, et al. Upper alimentary tract papillomas in calves related to papilloma virus infection. *J Can Vet*. 2010;51:877-880.
 27. Takeshita M, Murata S, Mitsufuji S, Wakabayashi N, Kataoka K, et al. Clinico-pathological Characteristics of Esophageal Squamous Papillomas in Japanese Patients With Comparison of Findings from Western Countries. *Acta Histochem Cytochem*. 2006;39(1):23-30.
 28. Pathania S, Dhama K, Saikumar G, Shahi S, Somvanshi R. Detection and quantification of bovine papilloma virus type 2 (BPV-2) by real-time PCR in urine and urinary bladder lesions in enzootic bovine haematuria (EBH)-affected cows. *Transbound Emerg Dis*. 2012;59:79-84.
 29. Singh V. Etio-pathological studies on bovine papillomatosis and enzootic bovine haematuria with special reference to combined effects of BPV and fern in hamsters. Thesis submitted to Deemed University, IVRI, Izatnagar-2007;243 122, UP, India.
 30. Diniz N, Melo TC, Santos JF, Mori E, Brandão PE, Richtzenhain LJ, et al. Simultaneous presence of bovine papillomavirus in blood and in short-term lymphocyte cultures from dairy cattle in Pernambuco, Brazil. *Genetics and Molecular Research*. 2009;8(4):1474-1480.
 31. Borzacchiello G, Russo V, Spoleto C, Roperto S, Balcos L, Rizzo C, et al. Bovine papillomavirus type-2 DNA and expression of E5 and E7 oncoproteins in vascular tumours of the urinary bladder in cattle. *Cancer Lett*. 2007;250:82-89.

Recibido: 24-9-2013.

Aceptado: 3-2-2014.