

Riconoscere la Rift Valley Fever

F. Glyn Davies¹ & Vincent Martin²

Introduzione

La Febbre della Valle del Rift (RVF) è una malattia virale acuta trasmessa da artropodi vettori che presenta un ampio spettro di ospiti vertebrati recettivi. La malattia è a carattere zoonosico in quanto è comune agli animali e all'uomo. Fino a tempi relativamente recenti, la malattia è rimasta confinata in Africa, nella regione faunistica Etiope, ma nel 1977 è stata segnalata in Egitto e nel 2000 nella Penisola Araba.

Il virus appartiene al genere *Phlebovirus*, famiglia *Bunyaviridae*. È un RNA virus correlato antigenicamente ad altri membri dello stesso gruppo come evidenziato dalle due prove di laboratorio, l'emoagglutinazione e l'immunofluorescenza indiretta; può essere chiaramente differenziato dagli altri mediante il test della sieroneutralizzazione virale. Il virus è trasmesso da almeno sei generi di zanzare, e probabilmente da più di 30 differenti specie. È trasmesso transovaricamente da alcune specie (*Aedes spp.*) appartenenti al gruppo *Neomelaniconium*. Queste sono zanzare che si riproducono in habitat paludosi adatti alla loro ovodeposizione come ad esempio le pianure alluvionali.

La malattia prende il nome dalla Grande Vallata del Rift in Kenya dove, nel 1931, è stata segnalata e descritta per la prima volta, anche se l'infezione potrebbe essersi manifestata anche in precedenza. Nel corso di tale epidemia, si è riscontrato aborto in diverse migliaia di pecore e nei giovani agnelli la mortalità ha raggiunto il 90%. La malattia fu

inizialmente diagnosticata nelle pecore ma interessò anche i bovini, anche se gli aborti e la mortalità nei vitelli si manifestarono in percentuale molto minore. Gli animali colpiti appartenevano a razze importate in Africa dall'Europa o da altri Paesi, allo scopo di migliorare le produzioni zootecniche. Le razze autoctone degli allevamenti presenti nelle stesse zone non manifestarono sintomi di malattia. Altro aspetto da sottolineare è che in tale circostanza gli animali manifestarono sintomatologia simil-influenzale con febbre, cefalea e dolori muscolari e articolari, il personale addetto alla cura degli animali colpiti e le persone a contatto. Le indagini condotte durante il focolaio mostrarono



La Valle del Rift

¹Consultant, EMPRES/Infectious Diseases Group - FAO, Viale delle Terme di Caracalla - 00100 Roma - Italia

² Animal Health Officer, EMPRES/Infectious Diseases Group - FAO, Viale delle Terme di Caracalla - 00100 Roma - Italia

che la malattia era stata trasmessa da zanzare. Come misura di profilassi, gli animali furono spostati ad altitudini più elevate e ciò bloccò la trasmissione del virus e quindi nuovi casi di malattia, grazie alla minore presenza di insetti vettori.

Successivamente la malattia è stata riscontrata in forma enzootica o epizootica in molti Paesi dell'Africa tropicale e subtropicale e in Madagascar. Comunque, l'assenza di malattia negli animali di razza autoctona ha comportato una scarsa sorveglianza nei confronti della RVF in molti altri Paesi africani. In alcuni di tali Paesi, la sintomatologia clinica nell'uomo o negli animali non è stata ancora riscontrata pur essendoci l'evidenza di un ciclo biologico criptico per il mantenimento del virus della RVF che coinvolge le zanzare e svariati ospiti vertebrati. A volte, in alcune aree, vengono segnalati casi sporadici nell'uomo.

Ulteriori epizootie di RVF sono state descritte negli anni '50 in Sud Africa, dove si sono riscontrate enormi perdite nelle razze di pecore da lana e, in seguito, anche in molti Paesi limitrofi. Nel 1973-74 è stata segnalata un'epizootia di RVF in Sudan, nella zona del bacino irriguo di Gezira ed in Egitto nel 1977-79 e 1993-94. In tali epidemie sono state segnalate centinaia di migliaia di casi nell'uomo, con almeno 600 morti. In Egitto è stata descritta una sindrome emorragica ad alta letalità ed una sindrome oculare con degenerazione maculare, che in alcuni casi ha portato a cecità temporanea. Oltre all'uomo, la malattia ha prodotto enormi perdite nelle popolazioni ovine, caprine e bovine, e aborti nei cammelli. In Mauritania e Senegal, nel 1987-88, si è avuta un'epizootia associata alla costruzione di una diga sul fiume Senegal. Sono stati colpiti sia gli uomini sia gli animali. Nell'uomo è stata descritta soprattutto una sintomatologia di tipo neurologico.

Nel 1997-98, si sono avuti diversi focolai di RVF

in alcuni Paesi del Corno d'Africa, con centinaia di casi nell'uomo, associati ad alcuni decessi, *abortion storm* (elevato tasso di aborto, n.d.t.) e natimortalità negli animali domestici, cammelli inclusi. Si ritiene che questo sia stato uno degli episodi più drammatici di RVF mai verificatosi. Nel 2000 la RVF è stata segnalata nell'uomo e negli animali nella Penisola Araba. Sia lo Yemen sia l'Arabia Saudita sono stati simultaneamente interessati da un'epizootia che ha interessato



Arabia Saudita:
tipica area paludosa sede di focolai larvali durante le epidemie di RVF

principalmente la regione di Tihama, adiacente al Mar Rosso. In tale zona il Mar Rosso costituisce il fondo della Rift Valley mentre ad Est lo è il Tihama con una scarpata che si estende da Nord a Sud per 40-70 km verso l'entroterra.

Si sono avuti circa 100 decessi nella popolazione umana e diverse migliaia di morti e di aborti negli animali domestici. La RVF è una delle più importanti malattie zoonosiche in Africa. L'evenienza della sindrome emorragica ad alta letalità nell'uomo, simile ad Ebola e ad altre febbri emorragiche, genera un certo livello di panico tra le popolazioni a rischio. La RVF è altamente contagiosa per l'uomo



Commercio di animali tra il Corno d'Africa e la Penisola Araba (Porto di Berbera, Somalia del Nord)

se gli animali sono in fase viremica al momento della macellazione.

Per tali motivi, in caso di RVF, si ha il blocco della movimentazione degli animali con grande impatto economico sul commercio degli animali. Anche se la malattia tende a scomparire dopo un'epizoozia, il blocco delle movimentazioni degli animali può durare diversi anni, compromettendo seriamente il sostentamento delle popolazioni che vivono di pastorizia.

Infatti, gli animali viremici costituiscono un serio pericolo durante i periodi di epizoozia e tutti i commerci di animali dai Paesi infetti e da quelli confinanti vengono interrotti. Nella regione a vocazione pastorale dell'Africa dell'Est, il reddito maggiore deriva dalla vendita di arieti e becchi, in occasione delle festività religiose della Mecca. L'interruzione di tale commercio ha effetti disastrosi sul sostentamento di popolazioni altamente vulnerabili, dal punto di vista economico.

La RVF è potenzialmente in grado di diffondersi ad altre regioni recettive verso Nord-Nord Est, anche fuori del Continente Africano, come la zona del delta del Tigri e dell'Eufrate, che potrebbero sostenere la trasmissione del virus della RVF. Le aree dei delta di fiumi come l'Indo nel sub-continente indiano risultano anch'esse a rischio. Il trasporto

aereo dei vettori e l'incremento delle movimentazioni animali facilitano l'introduzione della malattia.

Descrizione della malattia

La Febbre della Valle del Rift è una malattia zoonosica che colpisce gli uomini, i ruminanti e i cammelli. Nell'uomo può manifestarsi come diatesi emorragica letale, sia quando si manifesta sporadicamente sia in concomitanza di importanti epizoozie. Nella gran parte dei casi si manifesta con una forma simil influenzale o simil malarica, con sintomi gravi, in alcuni casi con presenza di lesioni oculari o neurologiche. Si ha epatite sia nell'uomo sia negli animali.

Febbre della Valle del Rift negli animali

Si manifesta con aborto improvviso che interessa gran parte della mandria o del gregge, associato ad elevata mortalità neonatale. L'esame clinico di singoli animali evidenzia una reazione febbrile bifasica, prostrazione profonda e collasso in animali giovani, agalassia negli animali in lattazione, linfadenite, debilitazione con ittero e morte negli animali più anziani.

La Febbre della Valle del Rift è causata da un arbovirus del genere *Phlebovirus* appartenente alla famiglia *Bunyaviridae*. Il virus replica nelle zanzare e nei vertebrati. È provvisto di envelope lipidico e di due glicoproteine di superficie G1 e G2 mentre il genoma è diviso in tre segmenti: L, M e S. Mediante caratterizzazione genetica, si è osservato che tutti i ceppi sono strettamente correlati anche se in alcune regioni presentano alcune differenze. Ciò suggerisce l'esistenza di due o tre tipi virali. Se si utilizzano test sierologici come l'immunofluorescenza indiretta e l'inibizione dell'emoagglutinazione, si evidenzia che il virus della Febbre della Valle del Rift è correlato ad alcuni *Phlebovirus* di origine sudamericana, ma può essere facilmente distinto da questi mediante

EZIOLOGIA

- Arbovirus
- Phlebovirus
- Bunyaviridae
- RNA virus



Virus della RVF

ANIMALI COLPITI

- Pecore, capre e bovini
- Cammelli
- Bufali (forma di media gravità)
- Carnivori (cani, gatti) e roditori (solo viremia)
- Altri primati (di solito forma subclinica)
- Cavalli (inapparente)

L'utilizzo del test della sieroneutralizzazione virale, altamente specifico. Con i metodi sierologici ed immunologici si può distinguere un solo tipo di virus della Febbre della Valle del Rift

Pecore, capre, bovini e cammelli sono le specie di animali domestici maggiormente colpite dal virus della RVF. Ad ogni modo, c'è una notevole variabilità nei livelli di suscettibilità al virus nelle differenti razze, si va da infezioni inapparenti, senza alcuna sintomatologia o reazione febbrile, fino a febbre elevata, prostrazione profonda e morte negli animali più sensibili. In generale, le razze non

suscettibili all'infezione sono quelle indigene delle aree tropicali e subtropicali dell'Africa, mentre quelle altamente suscettibili sono quelle europee o i genotipi esotici importati nel Continente africano. Gli uccelli e i maiali non sono sensibili all'infezione. I piccoli ruminanti che vivono in zone ecologiche aride e semi-aride, dove l'attività del virus della RVF si manifesta a distanza di lunghi intervalli di tempo, sembrano essere più suscettibili delle pecore e capre delle zone della Guinea e del Sudan. L'attività virale della RVF si riscontra più frequentemente in Sudan.

Le razze bovine indigene mostrano una marcata resistenza alla RVF, se comparate con le razze importate. In uno stesso allevamento, potrebbe non evidenziarsi aborto in bovine gravide di mandrie di razze indigene mentre si potrebbero evidenziare alti tassi di aborto in mandrie di razze esotiche. Nei cammelli adulti, la RVF può manifestarsi con sintomatologia clinica, con tassi di aborto che possono raggiungere il 100% degli animali gravidi. Una certa natimortalità può manifestarsi in cammelli neonati.

I primati, i roditori ed i carnivori sono suscettibili all'infezione sperimentale: si ha mortalità. In Africa i ruminanti selvatici mostrano un breve periodo



Focolaio del 1977 in Egitto: petecchie emorragiche ed ifema sul viso di una donna

di viremia e sono stati segnalati casi di aborto. Ad esempio, il bufalo africano (*Syncerus caffer*) sviluppa una viremia transitoria e può abortire. Molte specie di ruminanti selvatici presentano anticorpi contro la RVF e mostrano evidenza di precedenti contatti con il virus. Il bufalo asiatico, *Bubalis bubalis*, sembra essere resistente alla RVF, ma in bibliografia è stata segnalata la presenza di anticorpi specifici nei confronti del virus della RVF, nel siero di animali esaminati. Gli animali che nascono da incroci fra bovini sensibili all'effetto patogeno del virus (alti tassi di aborto) e bufali, sono più resistenti, per cui si riduce il numero di eventuali aborti. Anche se nel corso dei focolai in Egitto sono stati riscontrati casi di aborto e natimortalità nei bufali, attribuiti alla RVF, in ogni caso i bufali sembrano essere più resistenti dei bovini alla RVF.

In molti Paesi africani l'evidenza della malattia nell'uomo spesso costituisce il sistema sentinella della presenza di infezione e malattia anche negli animali. Questo è particolarmente vero in zone aride e semi-aride come il Corno d'Africa, l'Africa West Saheliana e la Penisola Araba.

I cavalli hanno un'infezione pressoché inapparente. Si può avere un breve periodo di viremia cui segue la risposta anticorpale. I maiali sono relativamente resistenti all'infezione, ma manifestano viremia dopo inoculazione parenterale di alti titoli virali di RVF. Il pollame e gli uccelli selvatici non sono recettivi alla RVF.

Distribuzione geografica

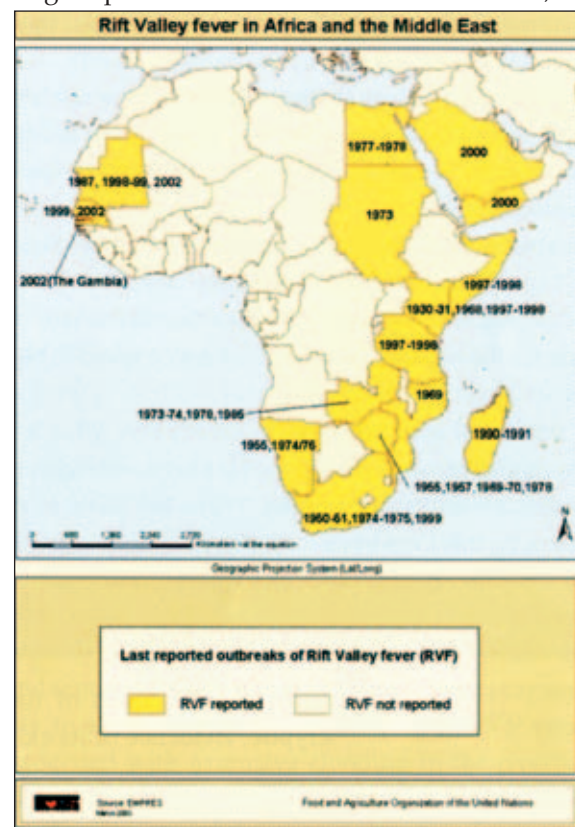
La Febbre della Valle del Rift si è manifestata in:

- Africa Sub-Sahariana
- Egitto
- Penisola Araba – Yemen e Arabia Saudita
- Madagascar

La distribuzione in natura della RVF ricomprende tutta la regione faunistica etiopica dell'Africa sub-Sahariana. In Arabia Saudita e Yemen, le

caratteristiche ecologiche delle regioni Tihama (zone orientali della Valle del Rift) affette dalla RVF sono identiche a quelle del fondovalle occidentale della Valle del Rift in Etiopia ed Eritrea, da una parte all'altra del Mar Rosso. Si pensa che l'epidemia di RVF del 1977 in Egitto si sia sviluppata da uno spostamento dell'infezione dalle zone di endemia della RVF in Africa verso Nord. Tale ipotesi risulta ancora incerta. Esistono descrizioni nella Bibbia di una peste in Egitto, che risulta clinicamente molto simile alla RVF.

In gran parte delle aree di diffusione del virus, la



presenza della RVF rimane criptica. La sua presenza può essere riscontrata attraverso l'evidenza di casi sporadici di malattia nell'uomo, con l'isolamento virale da pool di zanzare o tramite il riscontro di anticorpi nel siero di animali domestici esaminati, i quali, evidenziano positività sierologica nel 2-15% dei casi. Tali animali non presentano in genere manifestazioni cliniche evidenti. La RVF rappresenta

un serio problema sanitario per i sistemi di produzione zootecnica in quei Paesi in cui siano state importate razze esotiche di pecore, capre e bovini.

Tali animali, altamente suscettibili, agiscono quindi come ospiti sentinella, ed evidenziano l'attività

virale della RVE, mostrando chiari segni di malattia. Regioni come l'Africa Orientale (Kenya, Tanzania e Uganda) e l'Africa Meridionale (Zambia, Zimbabwe e Sud Africa), che hanno introdotto tali razze, sono state, infatti, colpite gravemente da tale malattia, come 'altronde altri Paesi confinanti,

CONSIDERAZIONI ECOLOGICHE IL BIOTOPO DEGLI UADI NELLA PENISOLA ARABA

Il Tihama costituisce l'intera pianura costiera della Penisola Araba ad ovest e sudovest dell'Arabia Saudita e dello Yemen. È rappresentata da basse colline che fiancheggiano la catena montuosa che si estende da Nord a Sud. Gli Uadi o vallate fluviali costituiscono le piane alluvionali dei fiumi del Tihama al loro sorgere dalle montagne. Questi suoli sono costituiti da sabbia, siltiti fertili e argilla, a bassissimo contenuto salino, con scarso quantitativo di humus o azoto. La prima zona ecologica è costituita da praterie di *Panicum* e *Cyperus*, alluvionate su base stagionale. In molte aree, i bacini idrografici terrazzati hanno permesso di migliorare l'impiego dell'acqua portata dai fiumi in questi punti. La seconda e più ampia zona ecologica fiancheggia i fiumi fino al mare, e consiste di *Acacia zizyphisina* e *Dobera* spp., con alcune erbe e nuda terra. Le zone fluviali sono caratterizzate dalla presenza di piante di *Dactyloctenium* e sono modificate in alcuni uadi dalla presenza di sistemi di canalizzazione laterale che si estendono a nord e a sud dei fiumi. I fiumi hanno un flusso stagionale, sono alimentati perlopiù dal bacino montuoso, e sono secchi per la maggior parte dell'anno. In direzione del mare esiste una striscia di terra ad elevato contenuto salino, coltivata con *Salsola* spp.

Il biotopo del Tihama è stato oggetto di sviluppo agricolo estensivo nel corso degli ultimi 20-30 anni visto l'incrementato impiego delle risorse idriche disponibili per la coltivazione. Questi cambiamenti hanno un impatto diretto sull'ambiente, con la creazione di vasti habitats per i vettori del virus della RVE. In Yemen, per esempio, lo uadi più ampio (lo uadi Mawr) si estende per circa 18000 ettari ed è alimentato da un sistema di canalizzazione delle acque.

I metodi impiegati per utilizzare le piene negli uadi sono molto simili in Arabia Saudita e nello Yemen. L'agricoltura è praticata nei bacini alluvionali dei fiumi e nei terreni sabbiosi circostanti. Il flusso dell'acqua è diretto verso i campi da sistemi di canalizzazione e le nuove aree sono alluvionate in modo sequenziale. Insieme alle piogge, tutto ciò origina molte raccolte d'acqua di varie dimensioni che fungono da siti di riproduzione per alcune specie di zanzare.

Le modifiche degli uadi, finalizzate ad un miglior impiego dell'acqua disponibile, favoriscono lo sviluppo di siti di riproduzione più ampi per le specie di zanzare che sono ritenute di grande importanza per la trasmissione e l'amplificazione del virus della RVE.

Ulteriori ecozone, dove potrebbero verificarsi dei focolai di amplificazione primaria del virus della RVE a seguito della comparsa di zanzare del genere *Aedes*, sono quelle delle praterie degli altopiani umidi, dove viene coltivata l'*Acacia combretum* e specie affini. Queste si ritrovano in Thaz e nei Governatorati di Ibb ed anche in Sa'dah. La diffusione del virus potrebbe risalire i corsi degli uadi fino alle zone montuose, specialmente dove queste sfociano in piane alluvionali con sacche di argilla.



Tipico ecosistema in prossimità delle montagne dove si sono avuti focolai di RVF in Arabia Saudita

i quali hanno importato ruminanti esotici in periodi successivi.

Epizootie di RVF si evidenziano anche negli animali domestici delle zone aride e semi-aride del Saheli a Nord e Sud del Continente e sembrano essere più suscettibili degli animali allevati nelle zone boschive ed arbustive e nelle foreste. Focolai di malattia hanno interessato animali, in particolare pecore, capre e cammelli, in Sudan, Mauritania e Senegal, con presenza di aborto, anche se ad un livello inferiore rispetto alle razze esotiche – di solito il 5-40% di tasso di aborto nei piccoli ruminanti e livelli inferiori o assenza nei bovini - e qualche caso di natimortalità.

I cammelli rappresentano probabilmente il miglior sistema sentinella per la RVF, nelle zone aride e semi-aride africane, in quanto si potrebbe avere aborto nelle femmine gravide. Questo in caso di elevati livelli di amplificazione virale, associati ad estesi fenomeni alluvionali nelle zone fluviali. Bisognerebbe stabilire sistemi di sorveglianza per la RVF in aree a nord dell'attuale territorio di estensione della malattia.

I delta del Tigri/Eufrate in Iraq e Iran e tutte le zone della Penisola Araba in cui sono presenti

progetti di irrigazione, anche se ben condotti, nonché oasi o sistemi di imbrigliamento delle acque sono considerati ad alto rischio di diffusione della RVF. Più ad Est, i delta dei fiumi in Pakistan e India possono essere considerati zone di potenziale diffusione della RVF, a causa dei venti prevalenti e dei traffici commerciali di animali, anche se a livelli inferiori rispetto alle precedenti zone a causa della maggiore distanza dalle zone di endemia.

Modalità di trasmissione e di diffusione della RVF

Come già ricordato, il virus della RVF è un arbovirus trasmesso per via transovarica da zanzare del genere *Aedes* del gruppo *Neomelaniconium*. Esse

MODALITA' DI TRASMISSIONE

- Zanzare
- Vettori primari – *Aedes* spp. appartenenti al gruppo *Neomelaniconium*
- Diversi vettori secondari – specie di *Culex*, *Anopheles*, *Aedes* (*Stegomyia*), *Mansonia*, *Eretmopodites*
- Alcuni vettori meccanici – *Culicoides* spp. ed altri artropodi ematofagi
- Non si trasmette attraverso contatto diretto tra animali
- Aerosol di sangue da tessuti infetti, come feti o nel corso della macellazione di animali infetti, all'uomo
- Carne durante la macellazione

si riproducono in piccole raccolte d'acqua di origine alluvionale e in zone inondate, presenti su tutto il territorio della Valle del Rift. Sono presenti nelle foreste tropicali, in Guinea e Sudan, come nelle zone aride e semi-aride, ovunque siano presenti zone alluvionate da straripamenti di fiumi. Le alluvioni sono chiaramente associate a precipitazioni,

ciò si verifica per lo più nelle zone umide di alta quota, meno frequentemente nelle zone aride e semi-aride. Ma nelle zone boschive non sono presenti generalmente ospiti sensibili, in grado di agire da animale sentinella, nonostante che a cadenza annuale o biennale siano presenti vettori infetti.

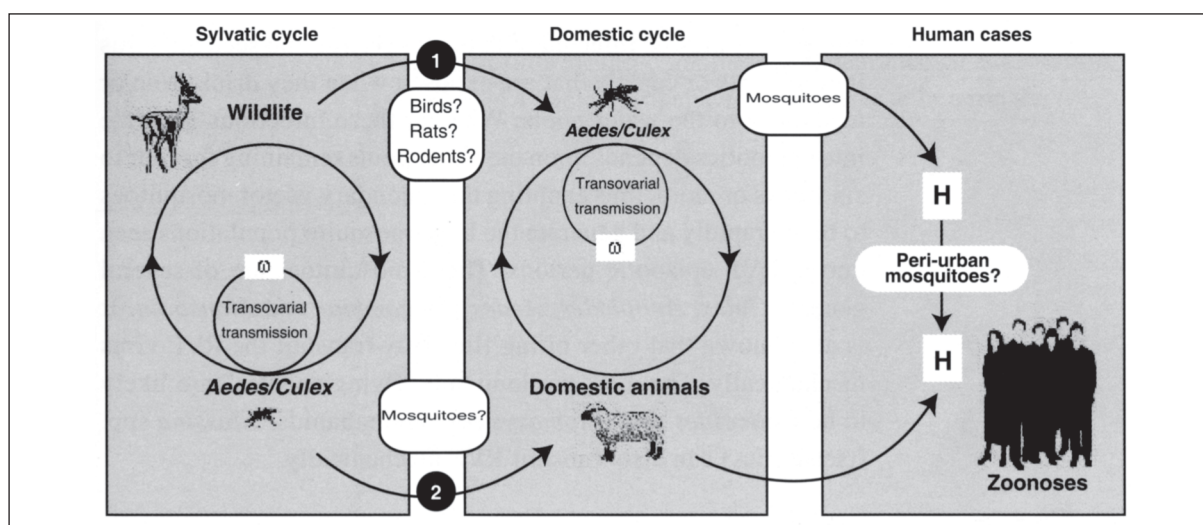
Gli animali suscettibili sono presenti principalmente nelle praterie arbustive o boschive e nelle zone semi-aride, presenti in tutto il Continente africano da Nord a Sud.

È in queste zone che la RVF rappresenta una patologia a carattere epizootico. L'attività virale a carattere epizootico è stata associata a periodi di piovosità elevata, con persistenza superiore alle medie stagionali. Durante tali periodi piovosi, il livello delle acque aumenta al punto tale per cui le raccolte d'acqua, chiamate nelle differenti zone del Continente: *dambo*, *walo* o *dieri*, si possono considerare alluvionate. Le alluvioni persistono per diverse settimane e le zone alluvionate possono essere il risultato di precipitazioni avvenute in zone distanti, e non di piogge locali. L'esito di tali alluvioni è la comparsa di una singola generazione di zanzare del genere *Aedes* (*Neomelaniconium*), come *A. lineatopennis*, *A. macintoshi* e *A. vexans*.



Dambo inondato in Kenya

Esse, o parte di esse, possono essere infette con il virus della RVF e quindi possono reinfectare i ruminanti o i cammelli, esposti alla loro puntura, durante l'abbeverata o quando sono al pascolo in prossimità delle raccolte d'acqua. Tale situazione può dare luogo ad una epizoozia, se la presenza di acqua persiste per un periodo di 4-6 settimane o più. Infatti ciò permette la rapida riproduzione delle zanzare che fungono da vettori secondari, fino a generare un'enorme popolazione di zanzare, come sempre durante i periodi epidemici di RVF. Tali zanzare appartengono a generi diversi: *Culex*, *Anopheles*, *Aedes* (*Stegomyia*) e *Mansonia*. È risaputo anche che altri artropodi ematofagi possono



Ciclo teorico di trasmissione del virus della RVF

trasmettere meccanicamente il virus della RVF. Gli "aghi volanti" (flying needles) predominanti sembrano essere artropodi delle specie *Culicoides* spp., *Stomoxys* spp. e tabanidi. *Glossina* spp. (la mosca tsetse) può anch'essa trasmettere meccanicamente il virus della RVF.

Diffusione della RVF

Le condizioni climatiche che predispongono a epidemie importanti di RVF sembrano interessare regioni molto ampie. I determinanti climatici come le zone di convergenza intertropicali (ITCZ) rappresentano caratteristiche continentali. Questo spiega l'origine simultanea multifocale della RVF durante i primi giorni di un'epizootia. La malattia non si diffonde come le classiche malattie contagiose. Si presenta in diverse zone, nello stesso periodo. La diffusione locale dal focolaio iniziale si può verificare mediante spostamento di vettori infetti, ma l'attività di tipo epizootico della RVF richiede la presenza di un enorme numero di vettori, eventualità chiaramente limitata se non esistono contemporaneamente condizioni climatico-ambientali particolarmente favorevoli.

La malattia persiste per periodi di 8-16 settimane durante le quali il tasso di infezione può diminuire ed annullarsi. La curva epidemica si completa generalmente in 16-20 settimane in condizioni ecologiche caratterizzate da periodi di aridità e di semi-aridità, ma possono essere riscontrati casi ancora per uno o due anni nelle zone costiere più temperate o in aree umide di alta quota.

La RVF, per quanto evidenziato a tutt'oggi, non sembra diffondersi mediante movimentazione di animali infetti da zone infette a zone non infette. Ma, in ogni caso, tale meccanismo è stato suggerito per spiegare l'insorgenza della malattia in Egitto e nella Penisola Araba, anche se non c'è evidenza a supporto di questa ipotesi. La globalizzazione dei mercati e la riduzione dei tempi di trasporto hanno creato nuovi scenari di diffusione, che devono essere considerati nell'epidemiologia delle

malattie animali a diffusione transfrontaliera.

La trasmissione del virus della RVF per contatto diretto è stata difficile da dimostrare. Non c'è stata evidenza, in campo, che tale via di trasmissione sia significativa durante le epizootie. Si è evidenziato però come, in caso di RVF, l'allontanamento delle greggi infette dalle zone con la presenza dei vettori, abbia dato luogo alla scomparsa totale della RVF dopo pochi giorni, per cui si ritiene che la RVF sia una malattia animale a trasmissione vettoriale.

Sintomatologia della Febbre della Valle del Rift

Le epizootie di RVF possono svilupparsi a seguito dei fenomeni climatici descritti nel precedente capitolo, generalmente associati a piogge cospicue e persistenti, che danno luogo a fenomeni alluvionali, con successiva comparsa di enormi popolazioni di zanzare. La comparsa della malattia è immediata e drammatica. I sintomi iniziali dipendono dalla razza e dal genotipo degli animali colpiti. Ad ogni modo, la rapida comparsa di aborto in pecore, capre, bovini o cammelli su una vasta area è con ogni probabilità il sintomo più significativo. Potrebbe anche evidenziarsi morte improvvisa e malattia con elevata mortalità in tutte le specie, in particolare nel primo periodo post-natale. Quasi il 100% dei giovani agnelli di razze suscettibili possono morire. Animali meno giovani, da uno a quattro mesi di età, possono soffrire di malattia acuta febbrile con prostrazione ed il 10-40% di mortalità. Animali adulti di mandrie da latte mostrano malattia febbrile con agalassia. Comunque, possono verificarsi decessi in tutte le fasce di età. Giovani adulti di pecore di razza esotica, ad esempio, possono morire con epatite acuta ed ittero. La simultanea comparsa di una sintomatologia simil-influenzale in personale addetto alla custodia degli animali è un'ulteriore caratteristica della RVF in forma epizootica.

SINTOMATOLOGIA CLINICA DELLA RVF

- Comparsa improvvisa di aborti che coinvolgono la maggior parte degli animali (il cosiddetto "abortion storm")
- Fino al 100% di mortalità in agnelli al di sotto dei 5-6 giorni di età
- Febbre alta, linfadenite, scolo nasale ed oculare negli animali adulti
- Diarrea fetida profusa (spesso emorragica)
- Vomito, coliche addominali
- Prostrazione severa, disgalassia, ittero
- Periodi di epizoozia di 8-16 settimane

Bisogna considerare che i genotipi resistenti di pecore e bovini indigeni africani spesso non mostrano sintomatologia clinica, pur avendo un breve periodo di viremia. Comunque, in alcuni casi, vacche e pecore possono presentare aborti che vengono erroneamente diagnosticati. Il tasso di aborto può raggiungere il 30% degli animali nei piccoli ruminanti, ma raramente supera tali valori.

RVF in pecore e capre

La sintomatologia clinica della RVF nelle pecore e nelle capre è stata suddivisa in quattro forme, in relazione alla gravità della malattia. Forma iperacuta, acuta, subacuta e inapparente. Ogni forma è distinta dalle altre. In generale, le capre sono colpite meno intensamente delle pecore, con morbilità e mortalità molto minori, con minor numero di aborti e segni clinici meno gravi.

Forma iperacuta di RVF

Razze di pecore suscettibili possono presentare il 90-100% di aborto nei periodi di intensa trasmissione virale della RVF in condizioni di epizoozia. Muore circa l' 80 - 100% degli agnelli al disotto dei dieci giorni di età. La maggior parte dei decessi si verifica improvvisamente entro 12 ore dalla comparsa della piressia (40-42°C). Collasso e morte possono rappresentare l'unico riscontro sintomatologico.



Pecora in fase di aborto a seguito di RVF

Altri agnelli possono essere depressi, troppo deboli per succhiare il latte o stare in stazione quadrupedale, e morire in 24-48 ore, senza mostrare alcun segno di malattia clinica ad eccezione di febbre, frequenza respiratoria aumentata e prostrazione.

Forma acuta di RVF

Gli agnelli di due-tre settimane di età e tutte le razze suscettibili, possono presentare segni clinici gravi con febbre elevata e frequenza del respiro anch'essa



Aborto a seguito di infezione da RVF

aumentata, scolo nasale mucopurulento o siero-emorragico, iperemia congiuntivale, vomito e spesso dolore addominale. Si possono riscontrare linfadenite generalizzata e disturbi di deambulazione. Gli animali sono restii al movimento, diventano incapaci di mantenere la stazione quadrupedale e spesso sviluppano diarrea emorragica e aborto. La mortalità si manifesta dopo 24-48 ore e può diffondersi a tutto il gregge. Tali sintomi persistono per circa 10 giorni. I tassi di mortalità possono variare dal 10 al 60%. Generalmente, gli animali malati e quelli guariti mostrano ittero di grado variabile da moderato a grave.

Forma subacuta di RVF

È più frequente negli animali adulti. Si sviluppa una reazione febbrile di 40,5-42°C che persiste da uno a cinque giorni. Si rileva anoressia, iperemia congiuntivale, scolo nasale, vomito ed altri segni che generalmente sono meno gravi che negli animali giovani. L'aborto è caratteristico, così come la diarrea. Le coliche possono essere meno evidenti, ci può essere perdita di coordinazione dei movimenti, gli animali sono deboli o incapaci di mantenere la stazione quadrupedale per molti giorni ma in gran parte guariscono. Molti presentano ittero e possono avere crescita stentata e debolezza per diversi mesi. Il tasso di mortalità può essere dell'ordine del 5-20%.

Forma inapparente di RVF

Si manifesta in animali più anziani o resistenti. Ci possono essere periodi di febbre transitoria, che può passare inosservata. La febbre può accompagnarsi a depressione o ad un breve periodo di inappetenza, di grado irrilevante. Queste infezioni sono riscontrabili solo mediante test sierologici. In seguito a tali infezioni, si può avere aborto.

La RVF nei bovini

Forma iperacuta di RVF

Colpisce i vitelli di meno di 10 giorni di età, che possono morire in 20-24 ore anche in assenza di sintomatologia. Segni di malattia, eventualmente presenti, sono rappresentati da scolo nasale e

congiuntivale siero-emorragico, frequenza respiratoria elevata e temperatura di 41,5-42°C. Si può verificare prostrazione totale con l'animale che giace sul fianco, opistotono e disturbi respiratori progressivamente ingravescenti. Il decorso della malattia è rapido e la morte si verifica entro le 48 ore. In razze geneticamente suscettibili, si può raggiungere il 70% di mortalità.

Forma acuta di RVF

Vitelli meno giovani, vitelli di un anno ma anche animali adulti mostrano reazione febbrile elevata di 41,5-42°C, scolo nasale e lacrimale a volte con striature emorragiche, anoressia parziale o totale, lieve depressione e prostrazione. Gli animali possono presentare coliche con diarrea fetida emorragica che persiste per diversi giorni. Si può sviluppare tosse produttiva con dispnea e rantoli. I linfonodi superficiali generalmente si presentano tumefatti e ci può essere disgalassia negli animali in lattazione. Possono essere presenti emorragie dal naso e dalla bocca. Generalmente si ha aborto. La febbre e la sintomatologia possono persistere per 3-10 giorni, durante i quali molti animali periscono. L'ittero si sviluppa di conseguenza e, se di grave entità, possono manifestarsi ulteriori decessi. Animali di tutte le fasce di età, dai tre mesi in poi, possono mostrare tutti o parte dei succitati sintomi e si può avere mortalità variabile, dal 10 al 40%, di solito negli animali più giovani.

Forma subacuta di RVF

Gli animali più anziani generalmente mostrano una risposta meno evidente alla RVF, che può manifestarsi con la presenza di rialzo termico, con scolo nasale e lacrimale e disgalassia della durata di 3-7 giorni. Si può avere un breve periodo di profusa diarrea liquida, spesso accompagnata a colica. Segni clinici respiratori possono riscontrarsi con aumento di frequenza, tosse produttiva e rantoli. L'aborto è forse la conseguenza più comune e può verificarsi durante la fase acuta della malattia o fino a 6-8 settimane più tardi. Possono esserci

alcuni decessi. Una persistenza della malattia in forma subdola può seguire tali infezioni di grado moderato, e si esprime con ittero di grado da moderato a grave e danno epatico. La fotosensibilizzazione è un sintomo da RVF.

Forma inapparente di RVF

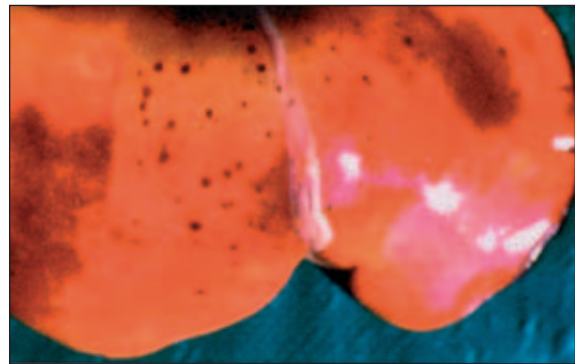
La RVF è di solito inapparente nella maggior parte degli adulti anche di razze sensibili e dei bovini di razze autoctone africane, che sono relativamente resistenti alla RVF. L'aborto può seguire l'infezione in genotipi suscettibili ma è raro negli animali di razza autoctona nelle classiche zone di endemia di RVF del continente. Questa è la forma più comune di RVF epizootica, dove solo il calo della produzione latte, che è possibile mettere in evidenza solo a seguito di valutazioni a posteriori, associato ad aborti e l'utilizzo dei test sierologici rivelano la reale estensione dell'infezione.

La RVF nei cammelli

In seguito alla infezione, i cammelli normalmente non mostrano segni clinici e ricadono nel gruppo di animali con infezione inapparente. Hanno un breve periodo di viremia, anche se l'aborto è conseguenza comune dell'infezione ed i pastori riferiscono di aborto in "tutti i loro cammelli". La presenza dell'infezione può essere confermata con gli opportuni test sierologici. I decessi si verificano nel primo periodo post-natale in giovani cammelli nati durante periodi di epizootia di RVF, probabilmente proprio a seguito dell'infezione.

La RVF nei ruminanti selvatici

Durante le epizootie di RVF, i ruminanti selvatici non manifestano segni clinici di malattia al contrario degli animali domestici presenti nei pascoli comuni. Si evidenzia risposta anticorpale nei confronti del virus e, anche a seguito di infezione inapparente, si possono avere aborti, anche se ciò è difficile da dimostrare in condizioni di campo. Il bufalo africano, *Syncerus caffer*, presenta viremia per 2 giorni a seguito di inoculazione sperimentale, e le bufale possono abortire se gravide.



Sindrome epatica, vasculite e necrosi epatica. Lesioni macroscopiche da RVF acuta in campioni di fegato di topo. Lesioni simili si vedono in altre specie

Patologia clinica

- Leucopenia
- Livelli enzimatici elevati nel sangue, associati a danno epatico
- Trombocitopenia

La viremia persiste per tutto il periodo di reazione febbrile bifasica ed anche in seguito. Si riscontra marcata leucopenia, più evidente nel periodo precoce dell'infezione. Danni epatici gravi provocano l'innalzamento dei livelli di enzimi sierici, come, ad esempio, la glutammato deidrogenasi (GLDH).

Riscontro anatomo-patologico

- Ingrossamento epatico e necrosi, inizialmente localizzata poi diffusa a tutto il fegato
- Congestione epatica, con fegato di colore bronzeo tendente al giallo



Emorragie e scolo emorragico dalle narici



Intestino con petecchie emorragiche sulla superficie sierosa

- Petecchie ed ecchimosi emorragiche estese a tutta la carcassa
- Gastroenterite emorragica grave
- Linfadenopatia generalizzata
- Edema ed enfisema polmonare
- Riscontri simili nei feti, con autolisi

Le alterazioni patologiche più importanti si ritrovano nel fegato. La gravità delle lesioni che si creano dipenderà dall'età e dalla suscettibilità degli animali infetti. Sono più gravi in giovani agnelli e meno negli animali anziani.

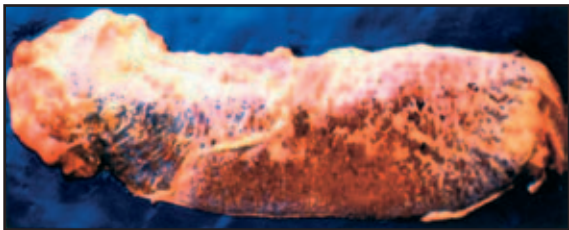
Sono presenti necrosi epatiche in tutte le carcasse di animali infetti di RVF dato che le lesioni si sviluppano nel primo stadio della malattia. Nei primi stadi il fegato è congesto, tumido e ingorgato con margini arrotondati e diverse emorragie petecchiali sparse. Successivamente, le necrosi possono essere evidenti come piccoli focolai di 1-3



Emorragie della mucosa dell'abomaso



Linfonodo emorragico ed edematoso



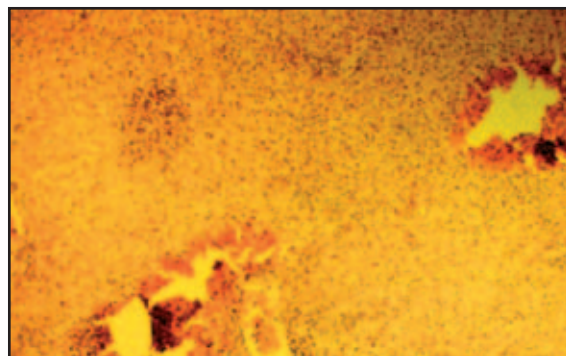
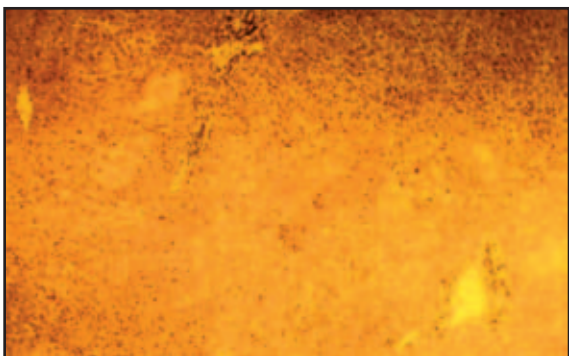
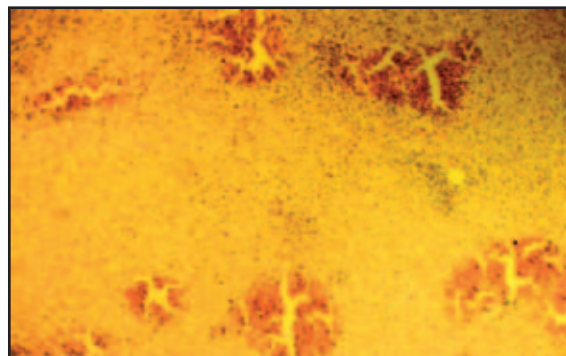
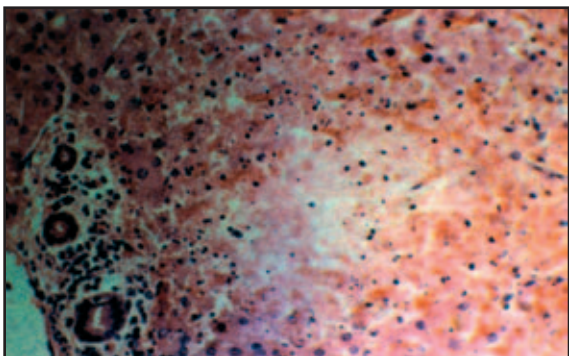
Milza con emorragie subcapsulari

mm, che confluiscono a formare larghe aree di necrosi coinvolgenti tutto il fegato.

Possono esserci petecchie ed ecchimosi emorragiche diffuse nel parenchima visibili a livello subcapsulare. Le alterazioni necrotiche inducono ittero che si stabilizza allorquando il fegato assume un colore bronzeo a seguito dello sviluppo di congestione, aree necrotiche ed ittero. Negli stadi più tardivi il fegato diventa completamente giallo con ittero. Le petecchie e le ecchimosi emorragiche possono essere ritrovate su tutta la carcassa negli agnelli. Sono particolarmente evidenti sulle superfici della

pleura e delle sierose delle cavità corporee, su cuore, cistifellea, reni, vescica e altri organi. Può anche esserci fluido ascitico striato di sangue.

Il tratto digerente di solito mostra infiammazione variabile da catarrale a emorragica e necrosi. Le superfici sierose possono presentare emorragie così come le mucose dell'intestino, in particolare dell'abomaso, del piccolo intestino e della valvola ileo-cecale. I polmoni possono essere congesti con edema ed enfisema e le emorragie subpleuriche sono di comune riscontro. Il cuore presenta emorragie subepicardiche ed endocardiche. È presente linfadenopatia generalizzata coinvolgente i linfonodi superficiali e viscerali. Questi si presentano edematosi e con emorragie petecchiali. La milza può presentarsi ingrossata con emorragie sottocapsulari. Alterazioni simili possono ritrovarsi nei feti, particolarmente a carico del fegato dove si possono riscontrare vari livelli di necrosi. È anche presente placentite necrotica.



Differenti livelli di necrosi epatica a seguito di infezione da RVF

Diagnosi differenziale

- Nairobi sheep disease – Assenza di epatite, non sono colpiti gli agnelli neonati
- Bluetongue – lesioni alla bocca ed ai piedi (infiammazione del cercine coronario)
- Heartwater – fluido sieroso nelle cavità corporee; segni neurologici
- Febbre effimera – impossibilità a mantenere la stazione quadrupedale e rapida guarigione
- Wesselbron – malattia virale rara, meno grave della RVF
- Toxoplasmosi, leptospirosi, brucellosi, febbre Q, salmonellosi – metodi diagnostici di base per la diagnosi differenziale
- Peste dei piccoli ruminanti – alta mortalità negli agnelli
- Afta epizootica – mortalità neonatale ed aborti nei piccoli ruminanti – lesioni alla bocca e alle zampe

Singoli casi di RVF possono essere confusi con molte malattie virali che causano morte improvvisa nelle pecore e provocano linfadenopatia generalizzata, petecchie ed ecchimosi emorragiche su tutta la carcassa.

La RVF si manifesta in modo drammatico con le seguenti caratteristiche:

- insorgenza improvvisa di numerosi aborti a tutti gli stadi di gestazione; questi possono interessare un'area estesa o essere diffusi a tutta una nazione;
- malattia febbrile acuta con alti tassi di letalità negli animali giovani;
- lesioni epatiche presenti in tutti i casi;
- associata a presenza di enormi popolazioni di zanzare e/o inondazioni;
- anche associata a sintomatologia simil influenzale nell'uomo;

Di seguito vengono descritte le malattie che possono presentarsi con caratteristiche simili.

Nairobi sheep disease. Causa aborti, alti tassi di letalità e provoca gastroenterite in pecore e capre. Si differenzia dalla RVF in quanto è patogena sia per gli animali neonati sia per gli animali adulti. Causa aborto e malattia clinicamente evidente, anche se in forma sporadica. I decessi si evidenziano generalmente in animali più anziani e le carcasse mostrano emorragie simili ma senza epatite.

Bluetongue. Causa una malattia febbrile spesso associata a diarrea ma provoca anche edema del musello e lesioni orali facilmente riconoscibili nella gran parte dei casi. L'iperemia e le erosioni della mucosa orale, la laminite e l'infiammazione del cercine coronario con iperemia cutanea aiuta nella differenziazione clinica. Quando si ha morte improvvisa durante la fase viremica, sono evidenti petecchie ed ecchimosi emorragiche generalizzate che sono simili alla RVF all'esame anatomopatologico. Non è presente epatite.

Heartwater. Può causare morte improvvisa con linfadenopatia ed emorragie diffuse a tutta la carcassa. Non è presente epatite e la presenza di fluido nelle cavità sierose è imponente e molto evidente. Possono essere presenti segni neurologici. Si possono preparare strisci di tessuto cerebrale per una diagnosi eziologica definitiva.

Febbre effimera. Provoca una sindrome clinica molto simile alla RVF nei bovini da latte. Si evidenzia insorgenza improvvisa di febbre come nella RVF ma di solito di gravità più elevata. Si ha ugualmente disgalassia, così come lo scolo nasale ed oculare. Comunque, la debolezza muscolare e l'impossibilità a mantenere la stazione quadrupedale, caratteristiche della febbre effimera, non si verificano nella RVF. La febbre effimera non provoca malattia nelle pecore, capre e giovani bovini.

Wesselbron. Il virus Wesselbron è stato confuso con la RVF in Sud Africa, dove ha provocato

malattia con lesioni simili, in circostanze sovrapponibili dal punto di vista epidemiologico. Questa malattia non ha provocato problemi altrove in Africa né in epizootie successive in Sud Africa. **Toxoplasmosi, leptospirosi, brucellosi, febbre Q e salmonellosi.** Sono malattie simili alla RFV dal punto di vista sintomatologico, per cui devono essere prese in considerazione come diagnosi differenziale. Comunque, non si presentano in modo così esplosivo e non riguardano contemporaneamente allevamenti su vaste aree. Non sono associate a piogge né producono elevata mortalità neonatale. Per la diagnosi è necessaria una buona competenza laboratoristica di supporto.

Diagnosi di RVF

Diagnosi diretta

- Test dell'immunodiffusione in gel di agar (AGID)
- Isolamento virale su tessuto-culture
- Identificazione virale mediante RT-PCR
- Test ELISA capture
- Immunoistochimica

Diagnosi indiretta

- Test ELISA per la ricerca di IgM/IgG
- Immunofluorescenza indiretta/test della perossidasi
- Test della sieroneutralizzazione virale in micrometodo
- Test dell'emoagglutinazione indiretta
- Test di riduzione delle placche

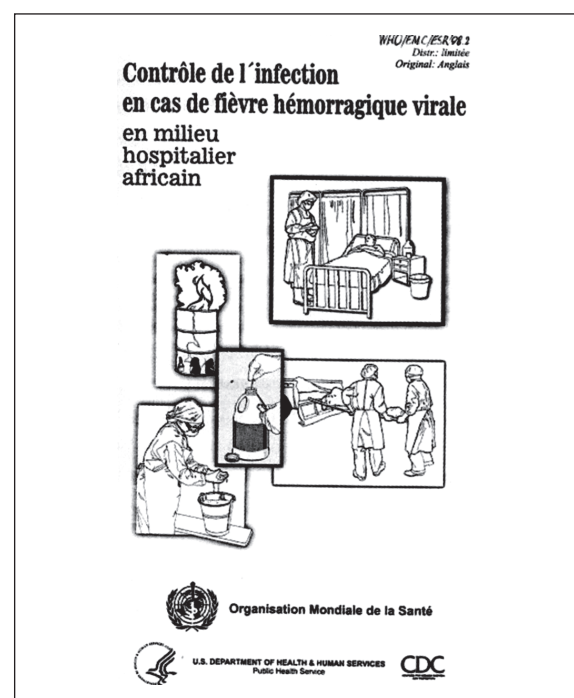
Il *Manuale degli standard per tests diagnostici e vaccini* dell'Organizzazione mondiale per la Sanità animale (OIE) contiene linee guida per il prelievo dei campioni e le tecniche diagnostiche da utilizzare per la diagnosi di infezione da RVF.

La RVF dovrebbe essere sospettata quando si verifica l'insorgenza improvvisa di un gran numero di aborti nelle popolazioni di bovini, pecore, capre o cammelli associata ad elevata mortalità neonatale e presenza di lesioni epatiche. Casi di malattia

nell'uomo associati a quelli presenti negli animali possono essere di supporto per emettere un sospetto. Una diagnosi sospetta può essere emessa sulla base del quadro clinico, di fattori ecologici e climatici come la presenza di enormi popolazioni di zanzare, unitamente alla natura esplosiva ed all'insorgenza improvvisa della malattia.

Conferma di laboratorio della RVF

Il virus della RVF appartiene al gruppo dei virus delle febbri emorragiche umane come l'Ebola e la Crimean Congo haemorrhagic fever. Tali virus rappresentano un serio pericolo per tutto il personale che manipola carcasse infette, sangue ed altri tessuti sia durante le macellazioni in campo sia in laboratorio. Per tale ragione si raccomanda ai veterinari di campo ed ai laboratoristi di sottoporsi, se possibile, alla vaccinazione contro la RVF. La manipolazione di materiale infetto dovrebbe essere eseguita esclusivamente in laboratori con livello di sicurezza P-2/P-3 oppure sotto cappe di sicurezza



Gestione dei casi di febbre emorragica negli ospedali africani

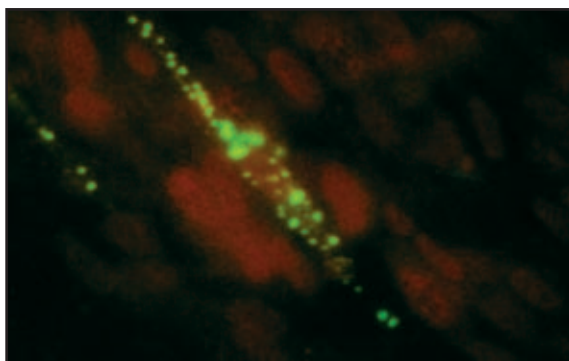
di tipo II e respiratori con filtro HEPA, in modo da garantire la sicurezza degli operatori. Per tale motivo, le procedure diagnostiche più appropriate dipendono direttamente dalle strutture ed attrezzature disponibili.

Test diagnostici

Ci sono due tipi di metodi diagnostici. Si può effettuare una diagnosi diretta, volta alla identificazione e/o all'isolamento del virus o dell'antigene della RVF, ed una diagnosi indiretta, per evidenziare, nel siero, la presenza di un incremento del titolo anticorpale specifico contro la RVF o per evidenziare la presenza di IgM. Il sistema prescelto dipenderà dalle attrezzature e dalle strutture disponibili.

Ricerca del virus/antigene della RVF

- Test di diffusione doppia in gel di agar mediante impiego di tessuto da testare (fegato o milza), controllo positivo e controllo negativo per RVF e siero immune
- Kit ELISA capture, disponibile in commercio, per la ricerca dell'antigene virale della RVF
- RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) per l'identificazione del virus della RVF
- Isolamento virale, da topini lattanti o svezzati o da criceti, mediante inoculazione intraperitoneale (topi e criceti muoiono in 3-



Particelle del virus della RVF in colture cellulari 24 ore post inoculazione con campioni per fini diagnostici

4 giorni)

- Identificazione virale su tessutocolture – il virus della RVF può essere identificato su colture in 12-36 ore mediante immunofluorescenza o immunoperossidasi su cellule fissate
- Sezioni al criostato di tessuti fissati in formalina e colorate con metodi immunostochimici per la RVF
- Istopatologia di campioni di fegato con evidenziazione di necrosi caratteristica del virus della RVF con presenza di corpi inclusi intracitoplasmatici ed endonucleari

Determinazione di anticorpi specifici nei confronti del virus della RVF

- Kit ELISA per la ricerca di anticorpi di classe IgM
 - Kit ELISA per la ricerca di anticorpi di classe IgG
 - Test della sieroneutralizzazione virale in micrometodo
 - Test di riduzione delle placche su tessutocolture
 - *Test dell'immunofluorescenza indiretta
 - *Test dell'emagglutinazione indiretta
- (*Questi test possono presentare problemi di cross-reazione a basso titolo con altri *Phlebovirus*, ma titoli elevati sono specifici come ad esempio titoli da 1/160 a 1/320 o superiori).

Raccolta di campioni per la diagnosi di RVF

Refrigerare e non congelare.

- Sangue venoso periferico in EDTA o eparina
- Aliquote di fegato, milza o linfonodi in ghiaccio
- Campioni di tessuti analoghi in formalina tamponata
- Fegato fetale e milza in ghiaccio
- Sangue coagulato per la raccolta del siero per test sierologici (far depositare il coagulo o rimuovere il coagulo prima della spedizione)

Tutti i campioni di tessuto dovrebbero essere

trasportati in una sospensione di tampone salino fosfato (PBS)/glicerolo. I campioni in formalina tamponata possono essere trasportati in condizioni sfavorevoli per molti giorni senza deteriorarsi. Per ulteriori dettagli vedi il *Manuale degli standard per i test diagnostici ed i vaccini*, pubblicato dall'OIE (www.oie.int).

Quali campioni occorre raccogliere in caso di focolaio?

Presso il focolaio in cui pecore, bovini o cammelli stanno abortendo ed è presente nati-mortalità, si suggerisce la raccolta dei seguenti campioni:

- 10-20 campioni di siero da animali che hanno recentemente abortito
- 10-20 campioni da animali che non hanno abortito
- sangue con aggiunta di anticoagulante da animali con febbre di 40,5°C-42°C
- fegato e milza da animali appena deceduti, conservati in ghiaccio o in sospensione di glicerolo/PBS e/o in formalina tamponata
- fegato, milza e cervello da feti freschi

Quali informazioni sono richieste?

Devono essere raccolte le seguenti informazioni di base:

- sito di campionamento con mappa di riferimento e indirizzo completo
- nome del proprietario, indirizzo per eventuale contatto, telefono, ecc.
- allevamento/gregge/razza/tipo infetto, numerosità ed età del gruppo
- data del primo caso/data di campionamento
- età dei gruppi di animali sani/sopravvissuti/che non hanno abortito
- anamnesi clinica completa
- presenza/assenza di malattia febbrile nell'uomo
- caratteristiche ecologiche di base dell'area infetta

Prevenzione e controllo della Febbre della Valle del Rift

Il sospetto precoce della presenza della RVF è un prerequisito per un controllo efficace della malattia. Il monitoraggio di allevamenti sentinella è stato impiegato in diverse parti dell'Africa per monitorare la circolazione virale in popolazioni suscettibili. Tale sistema di controllo può essere incrementato mediante monitoraggio aggiuntivo dei parametri climatici (vedi: *Verso un sistema di allerta precoce per la prevenzione della RVF: immagini satellitari*, pag. 35).

Monitoraggio di allevamenti sentinella

Le attività dovrebbero essere dirette ad una sorveglianza attiva della malattia per creare informazioni di base sulle caratteristiche di trasmissione virale nei periodi interepidemici, sulle aree a rischio e sull'allerta rapida per ogni attività virale in aumento o sull'incremento delle popolazioni di vettori. Questa sorveglianza dovrebbe essere svolta mediante sopralluoghi sul campo e contatti con gli allevatori e le comunità e dovrebbe includere *surveys* sierologici periodici, geograficamente rappresentativi, appositamente studiati e tecniche di epidemiologia partecipativa. Ai fini del controllo della malattia il rilievo



Controllo di un allevamento sentinella in Mali

dell'attività virale della RVF mediante i controlli sierologici, di solito, è troppo tardivo.

In Africa, gli allevamenti sentinella sono uno strumento importante per ottenere informazioni epidemiologiche di base sulla RVF. Di solito sono piccoli allevamenti di ruminanti situati in aree geograficamente rappresentative. Dovrebbero essere selezionati siti in cui l'attività riproduttiva delle zanzare sembra essere più intensa, ad esempio vicino a fiumi, paludi o dighe. Tali siti sono zone di depressione che vengono inondate durante periodi prolungati di pioggia oppure lungo canali di irrigazione.

Perché tale sistema possa considerarsi efficace ed affidabile, gli allevamenti sentinella dovrebbero essere monitorati in associazione con il monitoraggio di altri indicatori di rischio come i parametri climatici (cfr paragrafi di seguito). Nel momento in cui vengono identificati gli allevamenti, ai



Controllo di un allevamento sentinella in Mauritania

proprietari viene richiesta collaborazione e vengono fornite informazioni di base e sottolineata l'importanza delle attività di monitoraggio. Al fine di garantire la cooperazione degli allevatori, dovrebbero essere forniti incentivi ad ogni visita, come ad esempio antiparassitari gratuiti per parassiti intestinali. Se possibile, evitare di distribuire

acaricidi, pour-on o insetticidi, dato che la loro applicazione influenza il tasso di attacco da parte dei potenziali artropodi vettori.

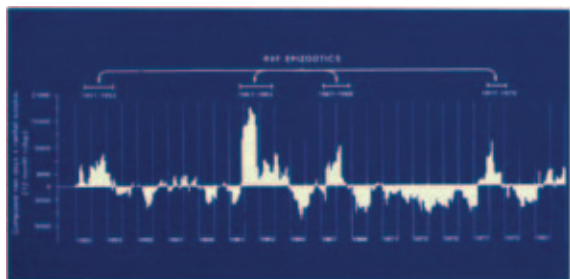
Vengono identificate e marcate circa 30 pecore o capre femmine (con due incisivi permanenti). La scelta di femmine giovani riduce la possibilità che questi animali vengano macellati o venduti tra una visita e l'altra. Gli animali dovrebbero avere un'età di almeno un anno, l'ideale sarebbe tra 12 e 15 mesi. Alla prima visita, vengono prelevati campioni di sangue per effettuare i test per la ricerca di anticorpi delle classi IgG e IgM contro la RVF. Gli allevamenti sentinella dovrebbero includere solo animali sierologicamente negativi. Se qualche animale risulta sierologicamente positivo deve essere escluso dal monitoraggio e rimpiazzato da un animale sierologicamente negativo.

Gli allevamenti sentinella devono essere visitati ad intervalli regolari. Idealmente, gli animali dovrebbero essere campionati all'inizio della stagione delle piogge e successivamente ogni 4-6 settimane fino al termine della stagione delle piogge. Nel corso di un anno tipo, ciò risulterebbe in 4-5 visite per allevamento. Ad ogni visita vengono raccolte le informazioni di base e viene prelevato il sangue da tutti gli animali sentinella. I campioni sono poi inoltrati al laboratorio veterinario di riferimento nazionale e testati entro 2 giorni dall'arrivo, per la presenza di anticorpi di classe IgM e IgG.

È necessario mantenere il numero di animali all'interno dell'allevamento sentinella al di sopra dei 20 animali per ogni sito. Ciò significa che ad ogni visita può essere necessario identificarne di nuovi visto che alcuni animali dell'allevamento potrebbero essere morti o rimossi per altri motivi. In caso di sieroconversione, tali animali sono esclusi dai successivi prelievi e sostituiti da animali sensibili.

Il principio è quello di mantenere, in ogni momento,

un numero minimo di animali (pecore o capre) ben identificati e pienamente suscettibili alla RVF nei vari siti e di seguirli attentamente mediante controlli clinici e sierologici per identificare in tempo l'eventuale circolazione virale.



Correlazione tra epizootie di RVF e persistenza delle piogge

Verso un sistema di allerta precoce per la prevenzione della RVF: immagini satellitari

I tre requisiti essenziali affinché si verifichi un'epidemia sono: l'esistenza di una popolazione animale suscettibile, un incremento massivo delle popolazioni di zanzare vettori e la presenza del virus della RVF. Ipotizzando la continua presenza o almeno la vicinanza del virus in regioni in cui la malattia si è già verificata, i primi due fattori diventano fattori chiave per una previsione precoce della possibile attività virale della RVF.

I primi lavori effettuati, con l'obiettivo di individuare strumenti per prevedere la possibile insorgenza della RVF, sono stati incentrati in Kenya su un'area di studio dove per molti anni sono stati raccolti dati di campo sull'attività del virus della RVF. Nel corso di tale periodo, 40 anni, si è osservato che si avevano focolai periodici di RVF e essi presentavano una correlazione statisticamente significativa con il numero di giorni di pioggia e con la quantità di pioggia.

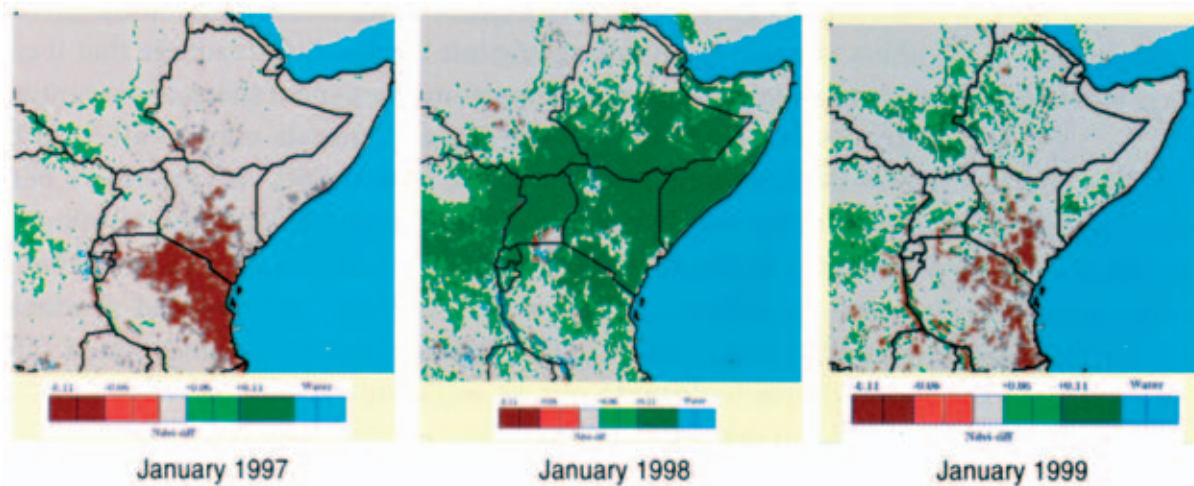
Il valore medio, con ricorrenza ciclica di tre mesi, formava un picco positivo quando si manifestava l'attività virale della RVF e questo picco era funzione della piovosità persistente piuttosto che delle

abbondanti precipitazioni in un breve arco di tempo. I dati erano basati su dati longitudinali di piovosità generati e registrati secondo una modalità di registrazione obsoleta. Anche le caratteristiche delle zone di convergenza intertropicale erano importanti come determinanti delle condizioni prevalenti che permettevano l'attività virale della RVF. Questi dati hanno permesso la previsione dei focolai di RVF con 4 – 10 settimane di anticipo durante le quali è stato possibile effettuare la vaccinazione degli animali prima della comparsa dei focolai.

In seguito, con la disponibilità di dati di *remote sensing* da satellite (RSSD), è stato possibile effettuare studi più sofisticati. Tali dati hanno permesso il monitoraggio nazionale della pioggia e delle caratteristiche climatiche e del loro effetto sull'ambiente. La misurazione della densità di nuvole fredde (CCD) è strettamente correlata con le piogge e tale considerazione ha rimpiazzato la laboriosa registrazione giornaliera dei dati di piovosità da diverse stazioni meteo. Le caratteristiche climatiche dell'Africa orientale e del Corno d'Africa sono di tipo regionale e quindi possono essere studiate su base regionale.

È stata quindi realizzata un'analisi dettagliata utilizzando i dati relativi agli isolamenti virali in un periodo di 25 anni e l'indice normalizzato differenziale di vegetazione (NDVI) nell'area di studio. I dati NDVI sono ricavati da sonde che misurano le colorazioni verde e marrone relative alla vegetazione: quando le raccolte d'acqua aumentano fino al verificarsi dell'alluvione, il rapporto si approssima a 0,43-0,45. Dall'analisi dei dati relativi agli isolamenti virali ed al NDVI, si è visto come, in ognuno dei periodi epidemici che si sono verificati nel corso dello studio, è stato raggiunto tale punto.

Studi retrospettivi più recenti, effettuati impiegando gli stessi dati di campo, hanno incluso anche le temperature di superficie degli oceani (SST) per



Mappa che mostra i diversi valori dell'indice NDVI nei mesi di Gennaio 1997, 1998 e 1999

gli oceani Indiano e Pacifico. Quando sono stati combinati con i dati dell'indice NDVI, si è avuta un'accuratezza di circa il 100% nel predire i periodi di attività del virus della RVF nel periodo di studio. Con tale metodo si può stimare l'insorgenza di attività virale con 2-5 mesi di anticipo.

Nuovi sistemi statistici sono stati derivati dai dati satellitari, noti come 'basin excess rainfall monitoring systems' (BERMS). Essi misurano le precipitazioni in aree di raccolta di sistemi fluviali o di *wadi* e si basano su mappe digitali dei bacini idrografici. Sono in grado di predire i periodi di alluvione, particolarmente utili per le zone alluvionali dei paesi del Corno d'Africa e della Penisola Arabica. I dati preliminari suggeriscono come il BERMS sia in grado di predire l'attività virale con 5 mesi di anticipo rispetto alla sua insorgenza. Il vantaggio del RSSD per gli studi di epidemiologia predittiva della RVF è il costo relativamente contenuto dei sistemi impiegati per le analisi. Sono prontamente disponibili su base nazionale o regionale e danno il tempo per implementare misure preventive come la vaccinazione degli animali suscettibili di infezione e l'applicazione dei metodi di controllo delle larve di zanzara, quando possibile.

Le agenzie internazionali sono privilegiate nell'analisi

dei dati satellitari e di altri dati e sono quindi in grado di allertare i Paesi a rischio sull'instaurarsi di condizioni meteorologiche favorevoli all'incremento dell'attività virale della RVF. La FAO, per mezzo del *Global Information and Early Warning System on Food and Agriculture (GIEWS)* e dell'*Emergency Prevention System for Transboundary Animal and Plant Pests and Diseases (EMPRES)/Livestock Programme*, intende acquisire un ruolo centrale nella creazione di questi dati su base continua, fornendo in tal modo un servizio di allerta rapida/valutazione del rischio.

Bisogna puntualizzare che poco è stato fatto in altre parti dell'Africa per validare il sistema RSSD a causa della indisponibilità dei dati di campo e per il motivo che occorrono diversi anni di lavoro, appositamente dedicato, per poterli generare. Focolai recenti in Somalia e in Kenya Nord-orientale nel 1998-99 hanno mostrato, retrospettivamente, che i focolai di attività del virus della RVF in questi Paesi poteva essere correlato con elevati valori di NDVI. Ad ogni modo, è necessario un ulteriore lavoro di validazione prima che tali tecniche vengano impiegate in un sistema di allerta rapida operativo (vedi mappe illustranti la differenza dei valori di NDVI in Gennaio 1997, 1998 e 1999).

Strategie di controllo

Vaccinazione preventiva

È il metodo più efficace di controllo della RVF. L'allerta precoce dei periodi di rischio elevato per l'insorgenza della malattia è possibile e questa informazione dovrebbe condurre a campagne di vaccinazione strategiche. Il vaccino più efficace è il vaccino vivo attenuato Smithburn ceppo neurotropico (SNS). Questo vaccino è immunogeno ma può provocare patologia fetale e aborto in pecore gravide (genotipi suscettibili). Fino al 30% di questi animali possono subire aborto o anomalie fetali. Sono stati preparati anche vaccini inattivati ma spesso sono poco immunogeni. I laboratori della Onderstepoort Biological Products, in Sud Africa, producono un vaccino inattivato, allestito a partire da un ceppo virulento di RVF isolato da bovino, adattato e prodotto su colture cellulari. Il vaccino viene poi inattivato ed adjuvato con idrossido d'alluminio e può essere impiegato anche in pecore gravide. Data la bassa risposta anticorpale nei bovini, il vaccino inattivato viene raccomandato anche nelle vacche in modo che possa indurre immunità colostrale nei vitelli. È necessario effettuare un richiamo dopo 3-6 mesi dalla prima vaccinazione, seguito da richiami annuali. La vaccinazione di routine, in animali non gravidi, è raccomandata. Il vaccino SNS è completamente innocuo e protettivo nei bovini. La vaccinazione NON è raccomandata qualora vi sia la conferma di attività virale della RV. A parte il fatto che sarebbe tardiva, vi sarebbe un rischio reale di propagazione dell'infezione per mezzo degli aghi.

Sviluppo di vaccini

Anche se non disponibili per l'uso in campo, si stanno sviluppando altri ceppi virali attenuati e antigeni ricombinanti della RVF.

Il ceppo MP 12 è stato sviluppato mediante mutazione indotta da mutageni del ceppo ZH 548 del virus della RVF e il Clone-13 rappresenta una

popolazione clone, ottenuta da un ceppo di campo isolato da un caso umano di media gravità nella Repubblica Centrale Africana. Entrambi si sono dimostrati buoni immunogeni in topi e producono anticorpi svelabili in ELISA e con il test di riduzione delle placche. La dose protettiva (50 %) (PD₅₀) per il Clone-13 è risultata essere 10^{0.1} TCID₅₀ mentre per il ceppo MP 12 è di 10³. Il segmento S del virus della RVF determina la virulenza/perdita di virulenza e la delezione del NSs risulta nell'attenuazione virale. Il ruolo del NSs è stato chiarito: è un antagonista della produzione di interferone di tipo I. Infatti, l'infezione di topi con ceppi che possiedono un NSs efficiente non porta a produzione di interferone, mentre alti livelli di interferone sono stati osservati in topi infettati con il Clone-13 del virus mancante del NSs. Il Clone-13 risulta interessante a causa del basso rischio di reversione di questo marcatore di virulenza/attenuazione. Comunque, i segmenti L e M non contengono marcatori di attenuazione. Se alcuni animali fossero vaccinati in concomitanza con la circolazione di ceppi virulenti, vi sarebbe la possibilità di riassortimento; in questo caso il Clone-13 indurrebbe una viremia (che non si osserva nei topi). La maggior parte dei ceppi riassortiti potrebbe divenire virulenta.

Un ceppo R566 è stato derivato dal Clone-13 e dal ceppo MP 12 mediante riassortimento in cellule Vero: contiene il segmento S del Clone-13 e i segmenti L e M del ceppo MP 12, che hanno sette e nove siti di mutazione rispetto ai rispettivi parenti virulenti. Alcuni di loro inducono attenuazione e termosensibilità. Per cui il ceppo R566 è da ritenersi innocuo a causa dell'attenuazione in tre segmenti del genoma. Il ceppo R566 ha dimostrato di indurre protezione in topi di laboratorio.

Controllo dei vettori

Sono raccomandabili dei trattamenti strategici larvicidi nei siti di riproduzione delle forme larvali. Sia gli inibitori ormonali, come il

methoprene, sia tossine larvicide, come quelle prodotte da *Bacillus thurigiensis* danno risultati ottimi e sono entrambi disponibili in commercio. Possono risultare di difficile utilizzo in alcuni luoghi con alluvioni di ampie dimensioni. L'uso diffuso di spray insetticidi a volume ultraridotto per mezzo di veicoli o aerei sembra avere effetti limitati nei confronti dei tassi di trasmissione della RVF o sugli adulti delle specie di zanzare target.

Controllo delle movimentazioni

Il controllo delle movimentazioni non sembra avere alcun effetto sul decorso di un focolaio all'interno di un Paese infetto. Può, comunque,

avere una certa rilevanza lo spostamento di animali per motivi commerciali da un Paese in cui la RVF è enzootica verso aree con epidemie, in cui si sta verificando la trasmissione del virus della RVF. In questa situazione, animali viremici potrebbero arrivare in una regione non infetta durante il periodo di incubazione della malattia. Nel caso in cui ciò avvenisse in presenza di un gran numero di vettori, capaci di trasmettere il virus della RVF, la possibilità di introduzione della RVF sarebbe reale. Per tale motivo, tutte le esportazioni di animali da reddito dovrebbero essere vietate durante periodi di epizoozia di RVF.