

Cache Valley virus infection

Gliński Z., Kostro K., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This paper aims at the presentation of an animal bunyavirus, originated from Utah, North America. Cache Valley virus (CVV) is a causative agent of a mosquito-borne disease syndrome of sheep and, possibly, of all ruminants, characterized by embryonic and fetal deaths, stillbirths, and multiple congenital malformations such as arthrogryposis and anencephaly in sheep. Cache Valley virus was first isolated in Utah in 1956 and since then it has been found to be widespread in many countries. CVV usually cause subclinical infections in sheep. This virus is associated with equine viral encephalomyelitis and there were also reports on the encephalic disease in humans. Cache Valley disease can be recognized basing on the serological, histopathological and virological findings. There is no specific treatment for affected animals.

Keywords: Cache Valley virus, sheep, congenital malformation, humans.

Zakażenie wirusem Doliny Cache

Zdzisław Gliński, Krzysztof Kostro

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Wirusy powodujące zaburzenia rozwojowe, uszkodzenie płodów i poronienia oraz niepłodność są przyczyną dużych strat ekonomicznych w hodowli zwierząt, zwłaszcza bydła i owiec. Część z nich cechuje się też właściwościami zoonotycznymi i jest przyczyną zachorowań i poronień u ludzi. Działaniem teratogennym cechują się wirusy: japońskiego zapalenia mózgu B, Wesselsbron, orbivirusy (wirusy: choroby niebieskiego języka, krwotocznej choroby zwierzyny płowej i Chuzan), pestiwirusy (wirusy: wirusowej biegunki bydła, choroby granicznej, pomoru klasycznego świń), bunyawirusy (wirusy: Akabane, Main Drain, La Crosse, San Angelo, Aino, Tinero, Douglas, Cache Valley; 1). Powodem wzrostu zainteresowania weterynarii i medycyny wirusem Doliny

Cache (Cache Valley virus – CVV) jest szybko zwiększanie się zasięgu występowania choroby Doliny Cache oraz jej zoonotyczny charakter i ciężki przebieg w dużym procencie przypadków ze skutkiem śmiertelnym u człowieka (2). Nadal mało wiadomo o patogenności wirusa Doliny Cache dla różnych gatunków zwierząt, terenach, na których choroba występuje, mechanizmach i komórkach docelowego działania wirusa w organizmie gospodarzy, źródłach zakażenia, a także wektorach i rezerwuarach tego patogenu (2, 3). Jakkolwiek występowanie choroby Doliny Cache jest związane z warunkami klimatycznymi, co ma związek z obecnością komarów – wektorów wirusa Doliny Cache, to istnieje możliwość pojawienia się tej choroby na terenach, na których dotychczas

nie występowała. Obserwowane w ostatnich dziesięcioleciach zmiany klimatyczne powodują przesunięcie granic obszarów zasiedlanych przez wiele gatunków komarów, natomiast globalizacja handlu zwierzętami ułatwia zawleczenie zakaźnych bezobjawowo zwierząt na nowe, często odległe tereny, w których istnieją optymalne warunki dla bytowania wektorów i rozwoju choroby. Nie można przy tym wykluczyć możliwości adaptacji CVV do rodzimych gatunków stawonogów i pełnienia przez nich roli przenosieli (4, 5).

Epidemiologia

Pierwsze kliniczne przypadki choroby Doliny Cache u zwierząt wystąpiły w Teksasie w okresie od grudnia 1986 r. do lutego 1987 r. W grupie 360 nowo narodzonych jagniąt u 19,2% występowały trwałe przykurcze kończyn lub różnego rodzaju deformacje mięśni szkieletowych. Padło 25,6% jagniąt. Badaniem serologicznym owiec rodzących zdrowe, jak i zdeformowane jagnięta stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących CVV. Odsetek reagentów w stadzie zwiększył się z 5% na wiosnę 1986 r. do 63,4% w zimie. Przeciwciała były obecne w surowicach jagniąt ze zmianami rozwojowymi (6). Z badań Chung i wsp. (7), przeprowadzonych z surowicami 366 owiec z 22 okręgów w Teksasie, wynika, że 19,1% owiec reagowało dodatnio w kierunku CVV. Natomiast badania przeprowadzone w Doświadczalnej Stacji Zwierząt w San Angelo (Teksas) wykazały w 1986 r. dodatnie odczyny w kierunku CVV u 8,6% z 104 owiec, 63,4% z 164 w 1987 r., 11,3% z 44 w 1988 r. i 71,9% z 89 w 1989 r., co świadczyło o powszechności zakażenia CVV w populacji owiec w Teksasie. W odczynie mikroseroneutralizacji z użyciem hodowli komórkowej Vero stwierdzono, że 4,25% bydła w 22 badanych stanach USA wykazywało przeciwciała przeciwko CVV (8). Obecnie choroba Doliny Cache występuje endemicznie u owiec w USA, Kanadzie, Meksyku i Argentynie. Ponadto CVV wyizolowano od karibu (9, 10), koni (11) i gryzoni, które są bezobjawowymi nosicielami i siewcami wirusa (12).

Zakażenie utrzymuje się przez całe życie, a zarazek jest wydalany do środowiska wraz z moczem. Wirus szerzy się wśród gryzoni, za pośrednictwem komarów wektorów oraz najprawdopodobniej drogą kropelkową oraz w wyniku pokąsania i bezpośredniego zakażenia potomstwa (3).

U ludzi CVV powoduje zaburzenia wielonarządowe, ostre śmiertelne zapalenia mózgu, ostre zapalenia mózgu kończące się wyzdrowieniem (13, 14), zaburzenia w przebiegu ciąży i uszkodzenie płodu (2). Domniemanym źródłem zakażenia

dla ludzi jest zwierzyna płowa, która może być naturalnym rezerwuarem wirusa, chociaż nie można wykluczyć w tym przypadku udziału komarów jako wektorów CVV (13). Obserwowano też przypadki makrocefalii u dzieci matek seropozytywnych w kierunku CVV. Wsuwane są przy tym sugestie, że uprzednio stwierdzone przypadki makrocefalii, w których nie udało się ustalić przyczyny, mogły być też związane z zakażeniem matek i płodów tym wirusem (15). Do niedawna zakażenia u ludzi wywołane przez CVV były rzadko diagnozowane ze względu na brak znajomości pełnego spektrum klinicznego choroby oraz prowadzenia szeroko zakrojonych badań w tym kierunku.

Wirus Doliny Cache wyizolowano od komarów *Culiseta inornata* w stanie Utah w 1956 r., następnie *Psorophora* spp. w stanie Indiana, *Aedes* spp. i *Anopheles* spp. (16). W dwóch przypadkach wykazano możliwość transowarialnego transferu CVV u *Culiseta inornata* (17). Oprócz owiec, bydła i koni (11) przeciwciała dla CVV występują u świń, kóz, jelenia szlachetnego (*Cervus elaphus*) i jelenia wirginijskiego (*Odocoileus virginianus*; 18, 19, 20).

Etologia

Wirus Doliny Cache (Bunyaviridae, rodzaj *Orthobunyavirus*) jest jednym z 33 gatunków wirusów z grupy serologicznej Bunyamvera. W oparciu o odczyn seroneutralizacji wyróżnia się kilkanaście podtypów tego wirusa. Typowy wirion CVV, o średnicy od 80 do 120 nm (spotyka się wiriony o wymiarach 80–100 oraz 70–90 nm), ma kształt sferyczny lub pleomorfiniczny z jednowarstwową otoczką z wypustkami i posiada jako materiał genetyczny jednoniciowy RNA o polaryzacji ujemnej. Otoczką zawiera dwie glikoproteiny: glikoproteina G1 zawierająca 958 reszt aminokwasowych odpowiada za przyłączenie wirusa do receptorów wrażliwej komórki i aktywność hemaglutynacyjną, podczas gdy glikoproteina G2 zawierająca 286 reszt aminokwasowych jest odpowiedzialna za fuzję (15). Trzy koliste segmenty – ssRNA (L,M,S) tworzą spiralną konfigurację. Segment L (long) koduje polimerazę zależną od RNA, segment M (medium) koduje dwie glikoproteiny wirionu i białko niestrukturalne NSm, podczas gdy segment S (small) koduje nukleoproteinę N nukleokapsydu i białko niestrukturalne NSs. Całkowity genom tworzy 10 500–22 700 nukleotydów. Wirus replikuje się w cytoplazmie komórek zakażonych. W zakażonej hodowli komórek jagnięcia chomika chińskiego (CHO) efekt cytotatyczny pojawia się po 48–72 godz. po zakażeniu hodowli i szybko następuje liza

komórek, z reguły w ciągu 24 godz. Wirus jest pozbawiony właściwości hemadsorpcyjnej.

Do jego izolacji i namnażania CVV wykorzystuje się hodowle komórek ssaków, np. BHK, Vero, CHO. CVV jest wrażliwy na działanie detergentów, formaliny i temperatury (3, 21).

Patogeneza, objawy kliniczne i zmiany sekcyjne

Względnie mało wiadomo o mechanizmach działania CVV w zakażonym organizmie. W przypadku grupy kalifornijskiej CVV, po zakażeniu śródskórnym przez owada wektora, wirus jest wychwytywany przez regionalne węzły chłonne, skąd przedostaje się do krwi i z nią jest roznoszony do mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego, gdzie ma miejsce pierwotna replikacja wirusa. Następnie rozwija się wiremia, utrzymująca się przez 3–7 dni. U owiec w pierwszym trymestrze ciąży obecny we krwi wirus przekracza barierę łożyskową i zakaża rozwijający się w macicy płód, gdzie namnaża się, wywiera hamujący wpływ na mechanizm transkrypcji i ekspresji białka gospodarza oraz produkcję interferonu (22), uszkadza strukturę zarodka i płodu odpowiedzialne za rozwój zmian chorobowych (9, 21, 23).

Wirus Doliny Cache rzadko jest przyczyną ronień u owiec. Przebieg zakażenia zależy od okresu ciąży, na jaki przypada zakażenie. U owiec zakażonych do 28 dnia ciąży dochodzi do zakażenia i śmierci zarodka oraz jego resorpcji. Natomiast w przypadku zakażenia pomiędzy 30 a 45 dniem po kryciu u płodów często pojawiają się zaburzenia rozwojowe dotyczące układu nerwowego i kości. Dochodzi do mumifikacji płodów, poronień, trudnych porodów, rodzenia słabych jagniąt, martwych płodów oraz jagniąt z dużymi wadami rozwojowymi. Żywo urodzone jagnięta są tak osłabione, że bardzo szybko padają. Większość z nich nie może stać i poruszać się. Ponadto występuje kręcz szyi, boczne lub tylne skrzywienie kręgosłupa. U części jagniąt oprócz przykurczu kończyn występują zaburzenia nerwowe. Zakażenie owiec po 45 dniu ciąży może nie wpłynąć na płód (21).

Zmiany rozwojowe obejmują trwałe przykurcz stawów, kręcz szyi, garb, boczne lub przednie skrzywienie kręgosłupa, wodogłowie, małowózgowie, jamiistość mózgu, niedorozwój mózgu i mięśni (9, 23). Właściwości teratogenne CVV potwierdzono, zakażając *in utero* płody owiec w wieku 27–54 dni izolatem CK 102. U 28 z 34 płodów wystąpiły zaburzenia rozwojowe w postaci trwałego przykurczu kończyn, wodogłowia i mumifikacji. Wirus był obecny w płynie omocznym

u 11 z 17 płodów w wieku do 70 dni. Surowice płodów, z których izolowano wirus i u części których występował przykurcz kończyn i wodogłowie, nie zawierały przeciwciał dla CVV, co wskazuje na niepełną immunokompetencję płodów. Natomiast przynajmniej część starszych płodów była immunokompetentna. CVV nie izolowano bowiem z płynu omocznego płodów w wieku ponad 76 dni zaś przeciwciała przeciwko CVV były obecne w surowicach 5 z 8 płodów (24). Zakaźność CVV dla jelenia wirginijskiego potwierdzono w zakażeniach doświadczalnych. Po 1–3 dniach od zakażenia wystąpiła wiremia, przy czym pierwszego dnia po zakażeniu średni log jednostek tworzących łysinki/ml wynosił 3,0, a 3 dnia 4,1 (25).

W preparatach histologicznych stwierdza się rozmiękanie mózgu i w części przypadków miernego stopnia naciek neutrofilowy. Masa mięśni kończyn zajętych procesem chorobowym jest silnie zredukowana, mięśnie są blade, o konsystencji twardej. Miocyty wąskie o zatarłym prążkowaniu poprzecznym oddziela luźna tkanka łączna i adipocyty. Niekiedy chorobowo zmienione odcinki mięśni zawierają nacieki komórek jednojądrzastych i neutrofilów. W wodogłowie występuje jamistość mózgu. Wielkość i liczba aksonów szlaków rdzeniowych jest zmniejszona, zwłaszcza grzbietowych szlaków wstępujących. Zmiany w narządach wewnętrznych dotyczą rozszerzenia kanalików żółciowych i nagromadzenia nadmiernej ilości smółki w pęcherzykach płucnych (9).

Możliwość szerzenia się zakażenia na drodze kontaktów bezpośrednich zwierząt zdrowych z chorymi, ze środowiska oraz za pośrednictwem tkanek i narządów, płynów ustrojowych, wydzielin i wydaliny chorych zwierząt jest nadal problematyczna. Nosicielstwo wirusa po przechorowaniu trwa krótko.

U bydła wirus Doliny Cache wywołuje zespół objawów podobnych do występujących w chorobie Akabane. U zwierząt nieciążarnych zakażenie przebiega bezobjawowo. Natomiast zakażone ciężarne krowy ronią, występują porody przedwczesne lub rodzą się martwe płody. U płodów występują zaburzenia rozwojowe, takie jak: wodogłowie, skrzywienie kręgosłupa i wrodzona sztywność stawów, a u noworodków nieropne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (26, 27, 28, 29).

Rozpoznanie i postępowanie

Masowe występowanie ronień u owiec i bydła, porody martwych lub niezdolnych do życia jagniąt i cieląt, występowanie zaburzeń rozwojowych dotyczących układu szkieletowego, mięśni i układu nerwowego

nasuwają podejrzenie choroby Doliny Cache na terenach jej endemicznego występowania. Ostateczne rozpoznanie choroby jest możliwe w oparciu o badania serologiczne, izolację wirusa lub wykazania obecności jego materiału genetycznego testem PCR. Materiałem do badań serologicznych są surowice i płyny tkankowe płodów lub noworodków przed pobraniem siary. Wyniki ujemne testów serologicznych u płodów i noworodków wykluczają możliwość zakażenia.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenia wirusowe, w których występują zaburzenia rozwojowe, np. zakażenie wywołane przez wirus Aino, Chuzan, choroby Akabane, BVDV, wirus choroby granicznej, choroby Wesselsbron, zaburzenia na tle genetycznym lub intoksykacji (30).

Choroby się nie leczy. Profilaktyka polega na ochronie wrażliwych zwierząt przed zakażeniem przez zwalczanie przenosicieli wirusa i odkażanie pomieszczeń oraz kontrolę eksportu zwierząt. Obecność swoistych przeciwciał w surowicach owiec ciężarnych chroni zwierzęta przed reinfekcją wirusem Doliny Cache oraz przed uszkodzeniem płodów, nie chroni jednak przed zakażeniem innymi wirusami z rodziny Bunyviridae (3).

Piśmiennictwo

- Zeller H., Bouloy M.: Infections by viruses of the families Bunyviridae and Filoviridae *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2000, **19**, 79-91.
- Calisher C.H., Sever J.L.: Are North American Bunyamwera serogroup viruses etiologic agents of human congenital defects of the central nervous system? *Emerg. Infect. Dis.* 1995, **1**, 147-151.
- Edwards J.F.: Cache Valley virus. *Vet. Clin. North Amer. Food Anim. Pract.* 1994, **10**, 515-524.
- Morse S.S.: Factors and determinants of disease emergence. *Rev. sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2004, **23**, 443-451.
- Lindström J.O.: Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. *J. Vector Ecol.* 1999, **24**, 1-39.
- Holden P., Hess A.D.: Cache Valley virus, a previously undescribed mosquito-borne agent. *Science* 1959, **130**, 1187-1188.
- Chung S.L., Livingston C.W., Jones C.W., Collison E.W.: Cache Valley virus infection in Texas sheep flocks. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 1991, **199**, 337-340.
- Sahu S.P., Pederson D.D., Ridpath H.D., Ostlund E.N., Smitt B.J., Alstad D.A.: Serologic survey of cattle in the northeastern and north central United States, Virginia, Alaska, and Hawaii for antibodies to Cache Valley and antigenically related viruses (Bunyamwera serogroup virus) *J. Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2002, **67**, 119-127.
- Edwards J.F., Livingstone C.W., Chung S.L., Collison E.C.: Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Vet. Pathol.* 1989, **26**, 33-39.
- Hoff G.L., Spalatin S., Trainer D.O., Hanson R.P.: Isolation of a Bunyamwera group arbovirus from a naturally infected caribou. *J. Wildl. Dis.* 1970, **6**, 483-487.
- McLean R.G., Calisher C.H., Parham G.L.: Isolation of Cache Valley virus and detection of antibody for selected arboviruses in Michigan horses in 1980. *Amer. J. Vet. Res.* 1987, **48**, 1039-1041.
- Edwards J.F., Higgs S., Beaty B.J.: Mosquito feeding-induced enhancement of Cache Valley Virus (Bunyviridae) infection in mice. *J. Med. Entomol.* 1998, **35**, 261-265.
- World Health Organization. The vector-borne human infections of Europe: their distribution and burden on public health. WHO 2004.
- Campbell G.L., Mataczyński J.D., Reisdorf E.S., Powell J.W., Martin D.A., Lambert A.J., Haupt T.F., Davis J.P.,

- Lanciotti R.S.: Second human case of Cache Valley virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, **12**, 854-856.
- Brockus C.L., Grimstad P.R.: Sequence analysis of the Medium (M) segment of Cache Valley Virus with comparison to other Bunyviridae. *Virus Genes* 1999, **19**, 73-83.
- Singer R.R., Grimstad P.R., Sinko M.J., Calisher C.H.: Isolation of La Crosse and Rother arboviruses from Indian mosquitoes 1961-1982. *Mosq. News* 1983, **43**, 459-463.
- Hayles L.B., Lversen J.O.: Cache Valley virus: experimental infection in *Culiseta inornata*. *Can. J. Microbiol.* 1980, **26**, 287-290.
- Kokernot R.H., Hayes J., Tempelis C.H., Chun D.H.M., Boyd K.R., Anderson J.R.: Arbovirus studies in the Ohio-Mississippi basin, 1964-1967. IV. Cache Valley virus. *Amer. J. Trop. Med.* 1969, **18**, 768-773.
- Issel C.J., Hoff G.L., Trainer D.O., Thompson W.H.: Serology in Wisconsin and Texas deer. *J. Wildl. Dis.* 1970, **6**, 479-482.
- Neitzel D.F., Grimstad P.R.: Serological evidence of California group and Cache Valley virus infection in Minnesota white-tailed deer. *J. Wildl. Dis.* 1991, **27**, 230-237.
- De la Concha-Bermejillo A.: Cache Valley virus a cause of fetal malformation and pregnancy loss in sheep. *Small Ruminant Res.* 2003, **49**, 1-9.
- Leonard V.H. J., Kohl A., Hart T.J., Elliott R.M.: Interaction of Bunyamwera Orthobunyavirus NSs Protein with Mediator Protein MED8: a mechanism for inhibiting the interferon response. *J. Virol.* 2006, **80**, 9667-9675.
- Chung S.L., Livingston Jr C.W., Edwards J.F., Crandell R.W., Shope R.E., Shelton M.J., Collison E.W.: Evidence that Cache Valley virus induces congenital malformations in sheep. *Vet. Microbiol.* 1990, **21**, 297-307.
- Chung S.I., Livingston C.W. Jr., Edwards J.F., Gauer B.B., Collison E.W.: Congenital malformations in sheep resulting from in utero inoculation of Cache Valley virus. *Amer. J. Vet. Res.* 1990, **51**, 1645-1648.
- (Blackmore C. G.M., Grimstad P.R.: Cache Valley and Potosi viruses (*Bunyviridae*) in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*): experimental infections and antibody prevalence in natural populations. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1998, **59**, 704-709.
- Inaba Y., Kurogi H., Omori T.: Akabane disease: epizootic abortion, premature birth, stillbirth and congenital arthrogryposis-hydranencephaly in cattle, sheep and goats caused by Akabane virus. *Austral. Vet. J.* 1975, **51**, 584-585.
- Skalmar E., Peleg B.A., Savoie D.: Arthrogryposis-hydranencephaly syndrome in newborn cattle and goats. Serological survey for antibodies against the Akabane virus. *Revue Vet.* 1975, **32**, 47-54.
- Lee J.K., Kim J.H., Park B.K., Yoo H.S., Lee B.C., Kim D.Y.: Akabane viral encephalitis in calves in South Korea. *Vet. Rec.* 2007, **161**, 236-238.
- Gliński Z., Kostro K.: Choroba Akabane. *Życie Wet.* 2008, **83**, 202-204.
- Parsonson I.M., Della-Porta A.J., Snowdon W.A.: Developmental disorders of the fetus in arthropod-borne virus infections. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1981, **30**, 660-673.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, Katedra Epizootiologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin