



“Infezioni da Arbovirus Emergenti: aspetti clinici”

Marco Libanore

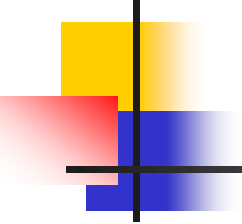
**Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Infettive
Azienda Ospedaliera – Universitaria Ferrara
Nuovo “Arcispedale S. Anna” Polo Ospedaliero Cona (Fe)**

Una nuova realtà





- **Il clima**
- **Il virus**
- **Il Serbatoio**
- **Il vettore**
- **La trasmissione**
- **L' uomo**



Climate change and human vulnerability to vector – borne diseases

(Sutherst RW, Clin Microbiol Rev, 2004 modificata)

Climate change

Climate variability

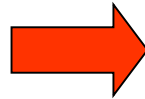
Land use

Water storage and irrigation

Human population growth and
urbanization

Trade and travel

Chemical pollution



Vector – borne diseases

*Malaria, Encephalitis,
Hantavirus, Chikungunya,
West-Nile Fever, Usutu,
Zika, Lyme disease,
Dengue, Yellow fever*

Vector Borne Disease : risk factors



Age

Sex

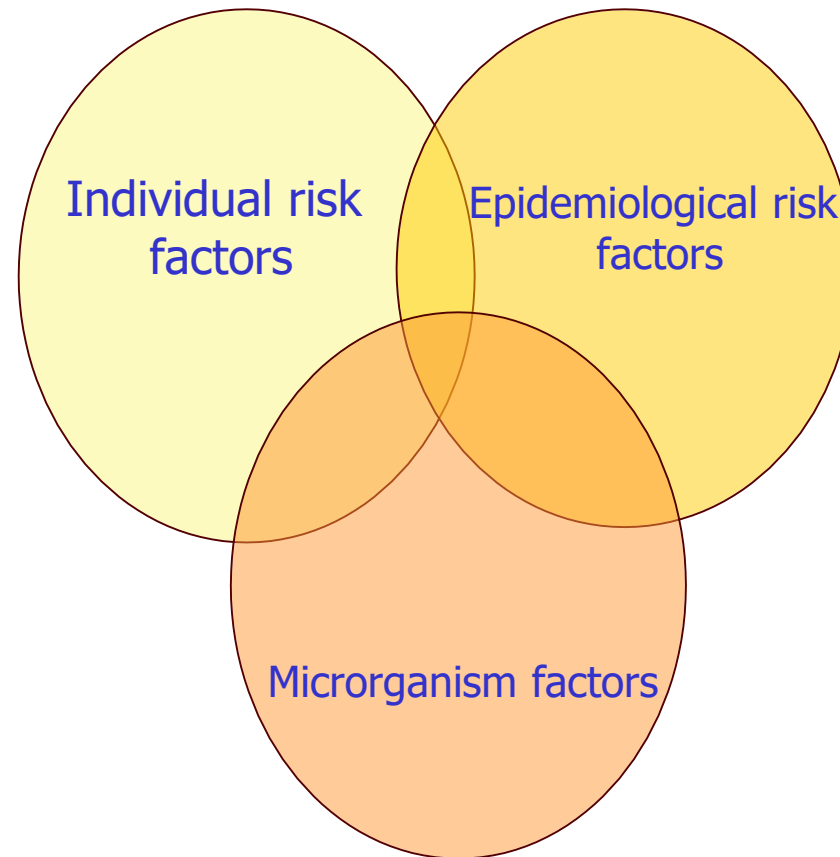
Race

**Nutritional
Status**

**Secondary
infection**

Comorbidity

**Host
response**



**Number of
susceptible**

**Vector high
density**

**Wide
microorganisms
circulation**

Hyperendemicity

Strain virulence

Serotype

Tropico padano

Cachi al posto delle barbabietole, grano duro che fa concorrenza alla Puglia, kiwi da esportazione. E poi le arachidi. Nei campi tra Emilia Romagna, Lombardia e Veneto sta avvenendo una rivoluzione. Colpa del surriscaldamento del pianeta e delle leggi del mercato globale che lasciano il segno anche sulla fisionomia del territorio. Uno stravolgimento radicale che modifica il paesaggio e l'economia di un pezzo d'Italia

Pianura Padana Così la campagna ha cambiato colore

MICHELE SMARGIASSI

BOLOGNA

La colza è un lampo giallo al *parabrise*. Il sorgo, fiammelle rossicce nel verde. Filando sull'asfalto dell'Autosole tra Piacenza e Rimini, la campagna è una trama sfocata nel retrovisore; però un occhio un po' allenato e una memoria da cinquantenne ti dicono che è cambiato qualcosa, nella tavolozza della pianura Padana. Sfumature cromatiche, dettagli. Rettangoli di campagna che non quadrano, tovaglie dai colori giusti ma nella stagione sbagliata, troppo dorate in primavera, troppo verdi in piena estate. Se incappi nella coda hai tempo per sbirciare dai finestrini laterali, e anche le forme di certe piante ti sembrano diverse da come le ricordavi da bambino nella noia della strada delle vacanze. Quel campo di foglie a cuore, per esempio, è soia: vent'anni fa pochi sapevano com'era fatta.

E non abbiamo ancora visto niente, gridano concordi agronomi entusiasti e ambientalisti apocalittici: ananas, loto, noccioline americane, capperi, girasoli, ecco il menù dei campi padani prossimi venturi. Cambia il clima e la pianura cambia vestito, vedrete, dicono, tempo qualche anno e non la riconosceremo più. Sembrerà la periferia di Lagos, o le campagne dell'Andhra Pradesh. Fa caldo, fa sempre più caldo nella gran tinozza tra Alpi e Appennini: massime cresciute in media di due gradi negli ultimi vent'anni. La piana ha sete, ha sempre più sete: quasi il 20% di precipitazioni in meno in trent'anni. E il vecchio fiume gonfio e bizzoso di Guareschi è sempre più asciutto: portata media calata di un quinto dagli anni Ottanta. Allarme desertificazione: il Sahara sale, s'arrampica sui paralleli fino a lambire il 45°, che sta esattamente a metà strada tra equatore e polo e infilza come uno spiedo la valle del Po. Bisogna adeguarsi: la vite maritata all'olmo "come una moglie sorretta dal consorte", lasciamola alla poesia bucolica di Virgilio e Catullo. Il futuro della Padana è indocinese o brasiliano: questo ti dicono.



Area endemica

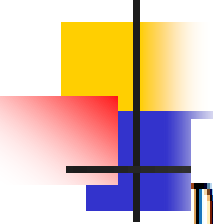




- Il clima
- **I virus**
- Il Serbatoio
- Il vettore
- La trasmissione
- L' uomo

Dengue, Zika, Chikungunya





Febbre di Chikungunya

Definizioni di caso - Febbre Chikungunya

Criterio clinico: esordio acuto di febbre $>38,5^{\circ}\text{C}$ e poliartralgia grave (tale da limitare le normali attività quotidiane), in assenza di altre cause.

Criterio epidemiologico: caso che abbia soggiornato nei 15 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi in Paesi in cui la malattia è endemica. In caso di focolai autoctoni, deve essere evidenziata una correlazione epidemiologica tra il caso indice e 2 o più casi autoctoni.

Epidemia autoctona in Italia nel 2007

Castiglione di Ravenna e Castiglione di Cervia

Centri dislocati lungo il fiume Savio

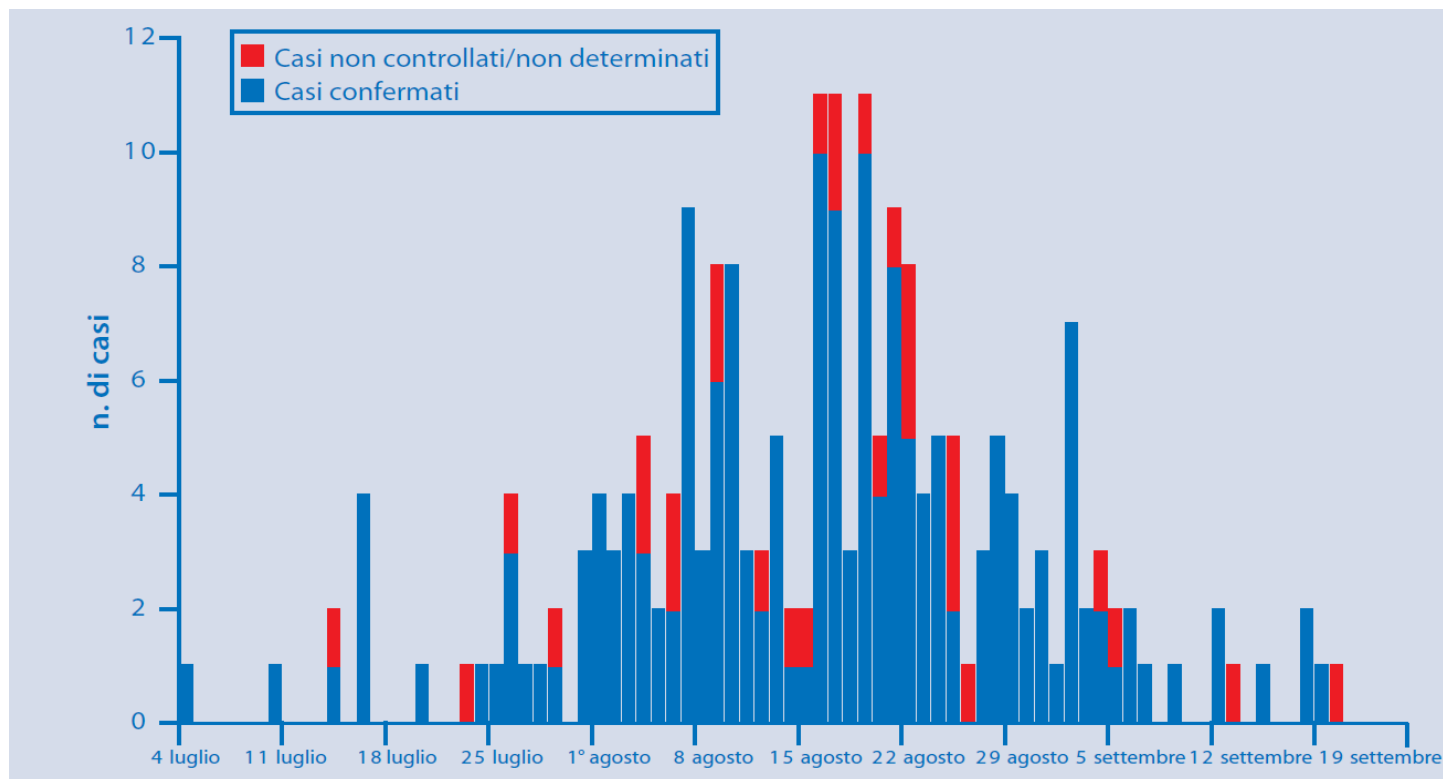
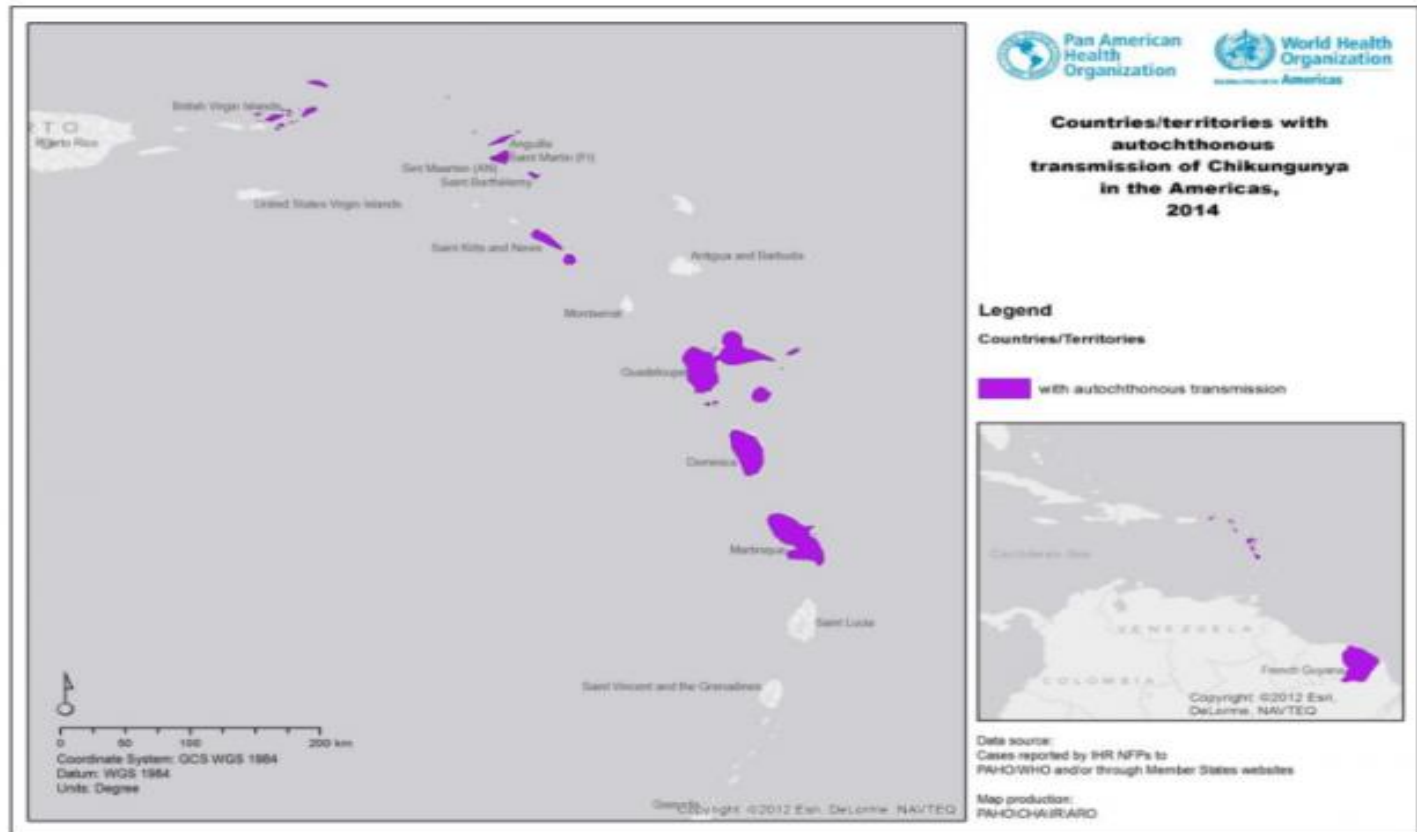


Figura - Andamento dell'epidemia di Chikungunya in Italia (luglio-settembre 2007)

Chikungunya ai Caraibi nel 2014

4/6/14 : 1 caso ricoverato a Cona
in paziente proveniente da quell'area



Distribution of chikungunya autochthonous cases in Italy, July to 3 October 2017

ECDC





Dengue classica, emorragica, con shock

Definizioni di caso - Dengue

Criterio clinico:

- Dengue classica. Qualunque persona che presenti: febbre $> 38,5^{\circ} \text{C}$ che perdura da 2-7 giorni e almeno 2 o più dei seguenti: dolore oculare o retro-orbitale, cefalea, rash cutaneo maculopapulare, mialgia, artralgie.
- Dengue emorragica. Qualsiasi persona che presenti:
febbre che perdura da 2 a 7 giorni e tutti i seguenti: evidenza di manifestazioni emorragiche o prova del laccio o del tourniquet positive, trombocitopenia ($\leq 100,000$ cellule/mm³), emoconcentrazione (un incremento dell'ematocrito $\geq 20\%$ superiore alla media per l'età o una riduzione $\geq 20\%$ dai valori normali in seguito a fluidoterapia endovenosa), versamento pleurico, ascite, ipo-proteinemia all'elettroforesi proteica.
- Dengue con shock: qualsiasi persona che presenti febbre che perdura da 2 a 7 giorni e almeno 2 manifestazioni di emorragie descritte sopra e segni e sintomi del collasso cardiocircolatorio.

Criterio epidemiologico: caso che abbia soggiornato nei 15 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi in Paesi in cui la malattia è endemica. In caso di focolai autoctoni, deve essere evidenziata una correlazione epidemiologica tra il caso indice e 2 o più casi autoctoni.

La Mappa del contagio



In rosso i Paesi in cui si sono registrati episodi del virus Zika



Circola un “nuovo” virus

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Evidence of Simultaneous Circulation of West Nile and Usutu Viruses in Mosquitoes Sampled in Emilia-Romagna Region (Italy) in 2009

Mattia Calzolari^{1*}, Paolo Bonilauri¹, Romeo Bellini², Alessandro Albieri², Francesco Defilippo¹, Giulia Maioli¹, Giorgio Galletti¹, Antoni Gelati³, Ilaria Barbieri¹, Marco Tamba¹, Davide Lelli¹, Elena Carra¹, Paolo Cordioli¹, Paola Angelini⁴, Michele Dottori¹

¹ Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna “B. Ubertini” (IZSLER), Brescia, Italy, ² Centro Agricoltura Ambiente “G. Nicoli” (CAA), Crevalcore, Italy, ³ Azienda USL Modena, Mirandola, Italy, ⁴ Regione Emilia-Romagna, DG Sanità e Politiche Sociali, Bologna, Italy

Abstract

Background: In recent years human diseases due to mosquito-borne viruses were increasingly reported in Emilia-Romagna region (Italy), from the chikungunya virus in 2007 to the West Nile virus (WNV) in 2008. An extensive entomological survey was performed in 2009 to establish the presence and distribution of mosquito arboviruses in this region, with particular reference to flaviviruses.

Methodology/Principal Findings: From May 6 to October 31, a total of 190,516 mosquitoes were sampled in georeferenced stations, grouped in 1,789 pools according date of collection, location, and species, and analyzed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to detect the presence of RNA belong to *Flavivirus* genus. WNV was detected in 27 mosquito pools, producing sequences similar to those of birds and human strains obtained in 2008 outbreak, pointed out the probable virus overwintering. Isolation of WNV was achieved from one of these pools. Moreover 56 pools of mosquitoes tested positive for Usutu virus (USUV). Most PCR positive pools consisted of *Culex pipiens*, which also was the most analyzed mosquito species (81.4% of specimens); interestingly, USUV RNA was also found in two *Aedes albopictus* mosquito pools. Simultaneous circulation of WNV and USUV in the survey area was highlighted by occurrence of 8 mosquito WNV- and USUV-positive pools and by the overlaying of the viruses “hot spots”, obtained by kernel density estimation (KDE) analysis. Land use of sampled stations pointed out a higher proportion of WNV-positive *Cx. pipiens* pool in rural environments respect the provenience of total sampled pool, while the USUV-positive pools were uniformly captured in the different environments.

Conclusions/Significance: Obtained data highlighting the possible role of *Cx. pipiens* mosquito as the main vector for WNV and USUV in Northern Italy, and the possible involvement of *Ae. albopictus* mosquito in USUV cycle. The described mosquito-based surveillance could constitute the foundation for a public health alert system targeting mosquito borne arboviruses.

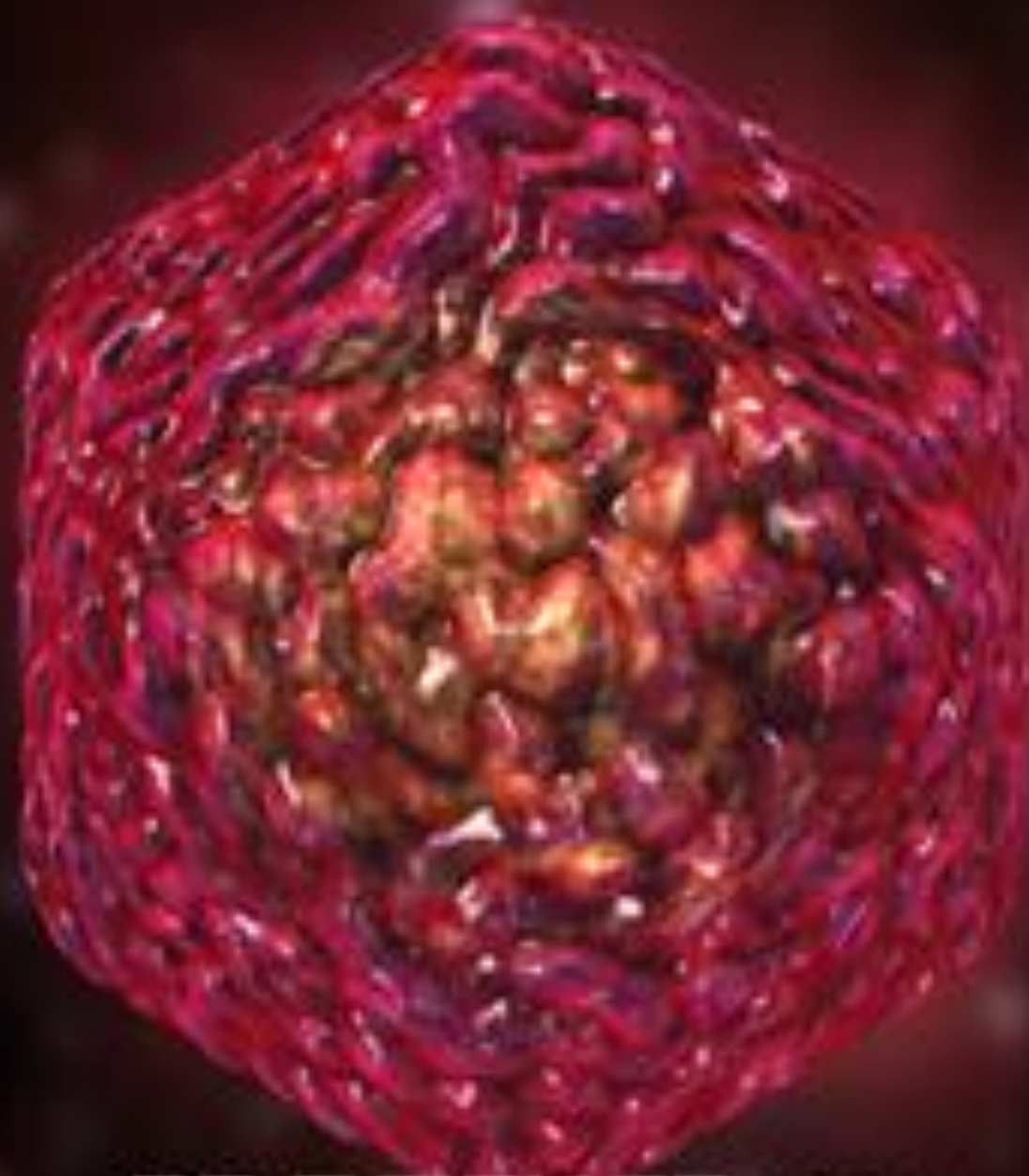
Nell'ambito delle attività di sorveglianza nei confronti del **virus Usutu** la presenza del virus è stata riscontrata in **29 uccelli** ed in **122 pool di zanzare** (Tab.6).



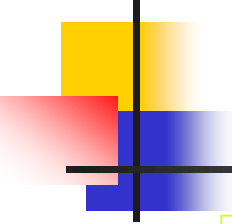
Figura 11 . Distribuzione geografica dei pool di zanzare ed uccelli risultati positivi nei confronti di USUTUV-2018

Regione/Provincia	n.pool
EMILIA ROMAGNA	87
BOLOGNA	23
FERRARA	19
FORLI-CESENA	6
MODENA	15
PARMA	5
PIACENZA	4
RAVENNA	7
REGGIO EMILIA	6
RIMINI	2
LOMBARDIA	13
BRESCIA	3
CREMONA	2
LODI	1
MANTOVA	4
PAVIA	3
VENETO	22
PADOVA	2
ROVIGO	5
TREVISO	1
VENEZIA	3
VERONA	10
VICENZA	1
Totale	122

Tabella 6. Dettaglio relativo ai pool di zanzare risultate positive nei confronti di USUTUV- 2018

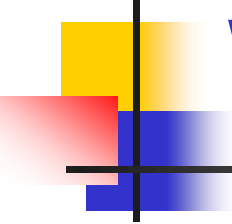


3DSCIENCE.COM



West Nile virus: classificazione

- Gruppo degli Arbovirus
- Genere Flavivirus
- Famiglia Flaviviridae
- Quest'ultima comprende 70 virus
- Prevalentemente trasmesse da artropodi (zanzare, zecca ecc.)
- Rientra nel sierocomplex dell'Encefalite giapponese



West Nile virus: classificazione

Nel complesso dell' Encefalite giapponese troviamo:

- Japanese encephalitis (JE);
- **West Nile Fever (WNF);**
- Murray Valley encephalitis (MVE);
- St. Louis encephalitis (SLE);
- Kunjin (KUN);
- Usutu (USU);
- Koutango (KOU);
- Cacipacore (CPC);
- Alfuy (ALF);
- Iaounde virus (YAO);



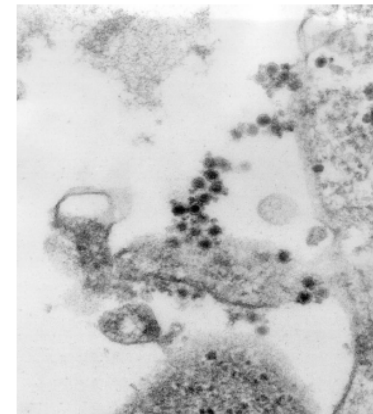
West Nile virus: caratteristiche

- Virus a RNA a singolo filamento
- Polarità positiva con diametro di 50 nanometri;
- Envelope formato da un doppio strato lipidico con inserite 2 proteine M ed E e un capside con simmetria icosaedrica.

Caratteristiche di WNV

West Nile virus - WNV

- Flavivirus trasmesso da zanzare
- Appartiene al gruppo antigenico del JEV
- Isolato nel 1937 a Omogo (West Nile – Uganda)
- Neurotropico nei mammiferi
- Diffuso in tutto il mondo
- 6 lineage genetici

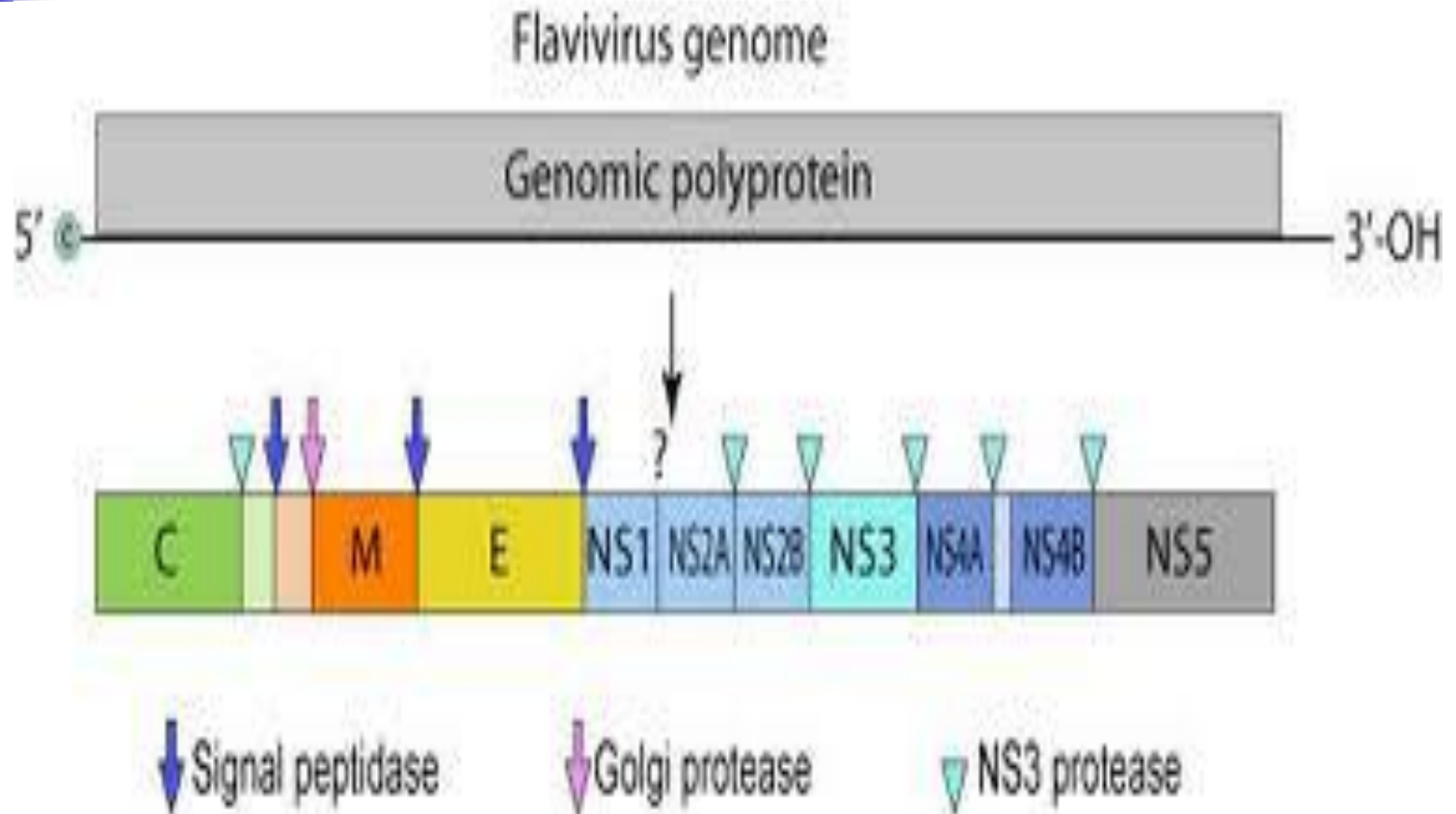


Genoma di WNV

11kb + ssRNA

3 geni strutturali e 7NS

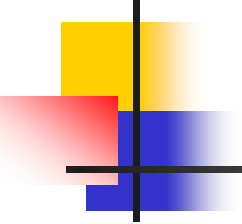
1 singola poliproteina





- **Il clima**
- **Il virus**
- **Il Serbatoio**
- **Il vettore**
- **La trasmissione**
- **L' uomo**





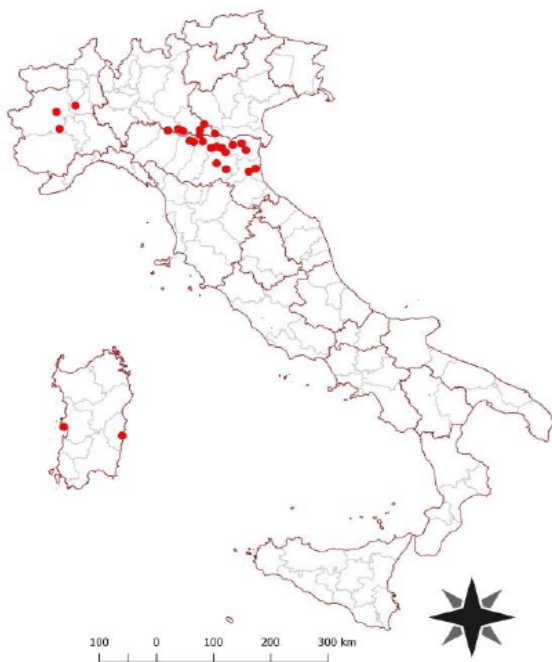
WNV : Serbatoio d' infezione

- Identificate oltre 200 **specie di uccelli**, per lo più **corvidi e passeriformi** ;
- Ospite vertebrato di elezione;
- Patogenicità variabile in questi ultimi;
- In Italia oltre 500 specie appartenenti alla fauna ornitica autoctona: **2/3 compiono migrazioni a breve o a lungo raggio**;
- Le specie che possono importare l'infezione sono quelle che svernano in aree dove la West Nile Fever è endemica o vi sostano durante la migrazione.

Il CESME ha confermato **65 positività** per WND su organi prelevati da **65 uccelli stanziali** appartenenti a **specie bersaglio** catturati in **Emilia Romagna, Lombardia , Piemonte e Sardegna**. Le analisi molecolari hanno classificato il ceppo virale all'interno del **Lineage 2**.

Appartengono alle specie bersaglio:

- **Gazza (*Pica pica*)**
- **Cornacchia grigia (*Corvus corone cornix*)**
- **Ghiandaia (*Garrulus glandarius*)**

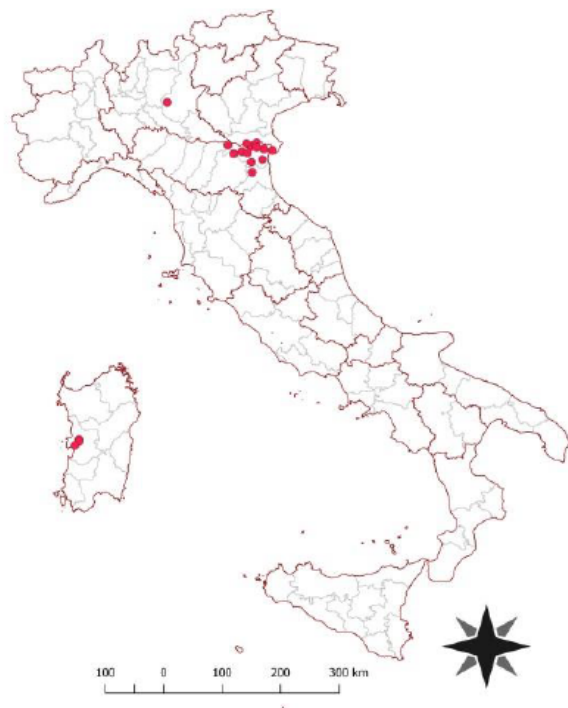


Regione	Provincia	Cornacchia	Gazza	Ghiandaia
EMILIA ROMAGNA	BOLOGNA		24	
	FERRARA	2	12	
	MODENA			1
	PARMA		4	
	RAVENNA		6	
	REGGIO EMILIA		3	
LOMBARDIA	CREMONA	1	1	
	MANTOVA	1	3	
PIEMONTE	TORINO	4		
	VERCELLI	1		
SARDEGNA	NUORO	1		
	ORISTANO		1	
Totale		10	54	1

Tabella 3. Casi di WND negli uccelli stanziali appartenenti alle specie bersaglio - 2018

Sorveglianza uccelli selvatici

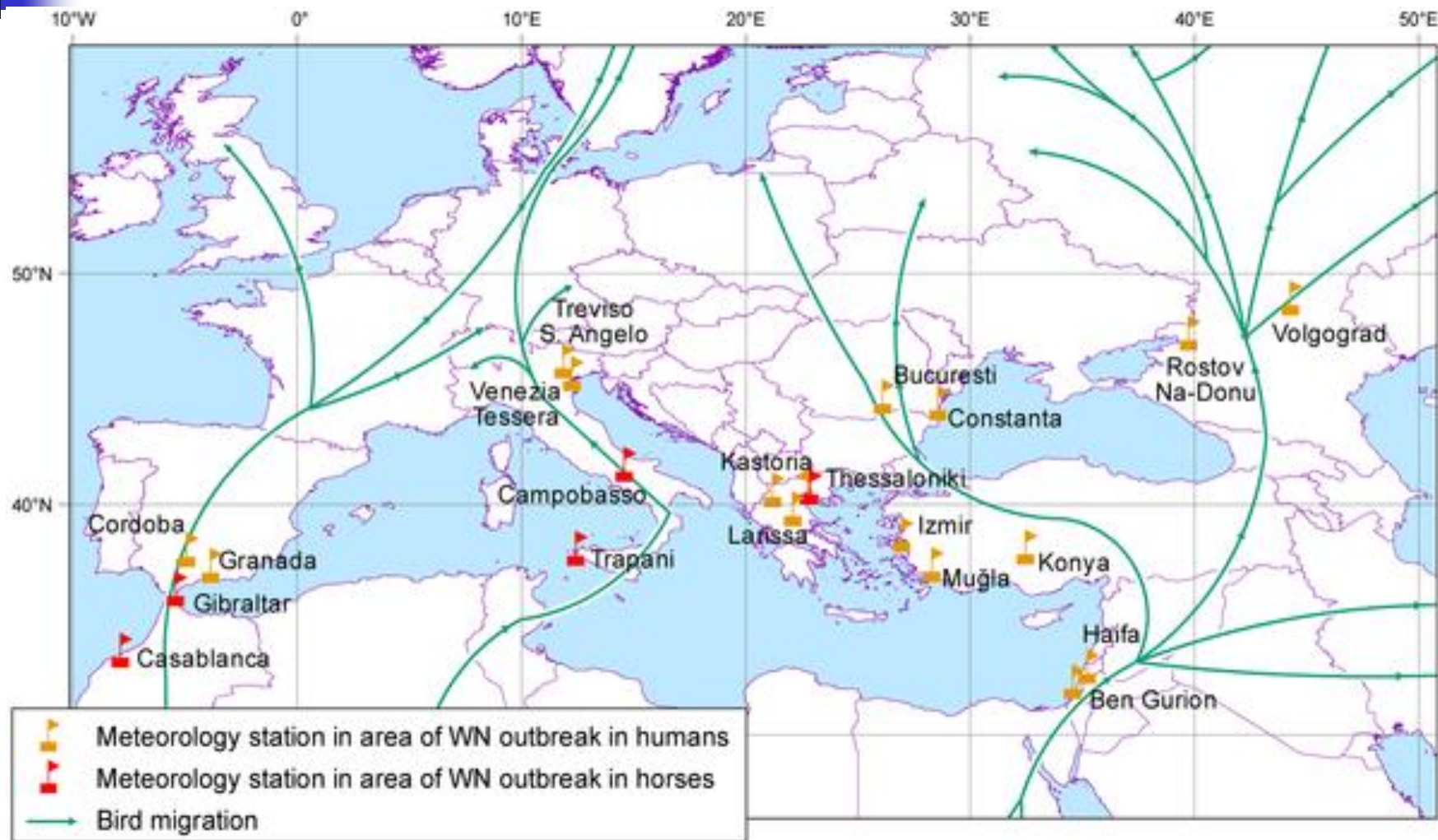
La presenza del WNV è stata rilevata in **50 uccelli selvatici** appartenenti a diverse specie in **Lombardia, Emilia Romagna e Sardegna**. Le analisi molecolari hanno classificato il ceppo virale all'interno del **Lineage 2**.



Regione	Provincia	Specie	N.uccelli positivi
EMILIA ROMAGNA	FERRARA	BALESTRUCCIO	1
		CARDELLINO	1
		CINCIALLEGRA	1
		CINCIARELLA	1
		CIVETTA	3
		COLOMBACCIO	4
		GABBIANO REALE	1
		GHEPPIO	4
		GUFO	1
		MERLO	12
		PASSERA D'ITALIA	2
		RONDINE	3
		RONDONE	6
		STERNA COMUNE	1
		STORNO	1
		UPUPA	1
	VERDONE	1	
	RAVENNA	CIVETTA	1
LOMBARDIA	BRESCIA	GHEPPIO	1
SARDEGNA	ORISTANO	ASTORE	2
		CORVO	2
Totale			50

Tabella 4. Casi di WND negli uccelli stanziali appartenenti alle specie selvatiche - 2018

WND : le rotte della migrazione



Dinamica delle migrazioni epidemiche negli anni in Emilia - Romagna

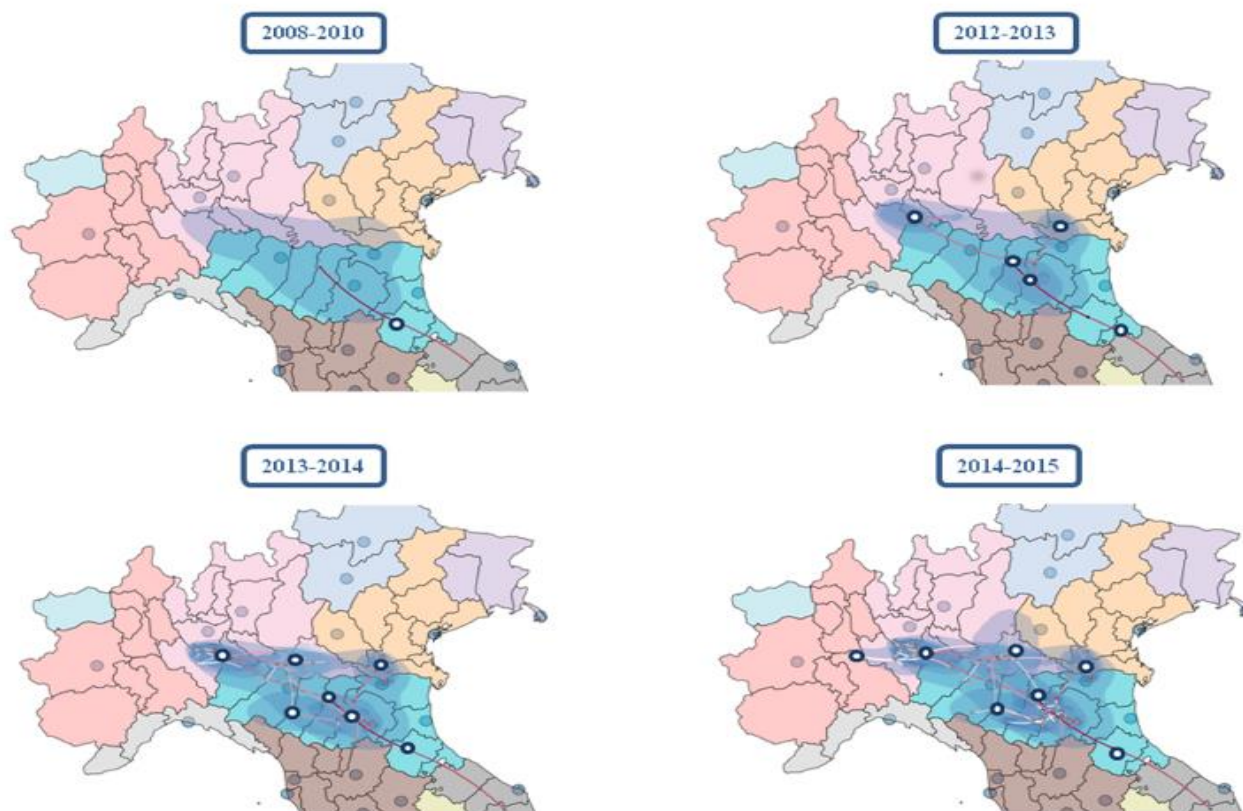
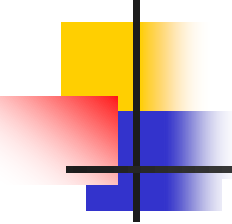


Fig 4. Spatio-temporal dynamics of the West Nile virus epidemic in Italy. The inferred spatiotemporal dynamics of WNV-2 in Northern Italy. The figure summarize the most significant migration links in the interested area. More detailed results are reported in [S1 Video](#).



Variazioni sul tema

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORT

West Nile virus outbreak in humans and epidemiological surveillance, west Andalusia, Spain, 2016

Nuria López-Ruiz^{1,2}, María del Carmen Montaña-Remacha¹, Enric Durán-Pla¹, Mercedes Pérez-Ruiz^{3,4,5}, Jose María Navarro-Marí^{3,4,5}, Celia Salamanca-Rivera⁶, Blanca Miranda⁷, Salvador Oyonarte-Gómez⁷, Josefa Ruiz-Fernández⁸

1. Surveillance Department, Andalusian Regional Ministry of Health, Seville, Spain
2. Department of Preventive Medicine and Public Health, University Hospital Puerta del Mar, Cadiz, Spain
3. Department of Microbiology, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain
4. Institute of Biosanitary Research, Granada, Spain
5. Network Cooperative Research in Tropical Diseases (RICET), Carlos III Institute of Health (ISCIII), Madrid, Spain
6. Department of Preventive Medicine and Public Health, University Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain
7. Transfusion Tissues and Cells Center, Seville, Spain
8. General Secretary for Public Health and Consumption, Regional Ministry of Health, Andalusia, Spain

ARTICLE

Open Access

A four-year survey (2011–2014) of West Nile virus infection in humans, mosquitoes and birds, including the 2012 meningoencephalitis outbreak in Tunisia

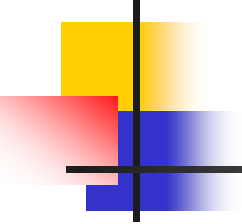
Abir Monastiri¹, Badereddine Mechri¹, Ana Vázquez-González², Meriadeg Ar Gouilh ³, Mohamed Chakroun⁴, Chawki Loussaief⁴, Maha Mastouri⁵, Najet Dimassi⁶, Lamjed Boughzala⁷, Mahjoub Aouni¹ and Jordi Serra-Cobo⁸



- **Il clima**
- **Il virus**
- **Il Serbatoio**
- **Il vettore**
- **La trasmissione**
- **L' uomo**

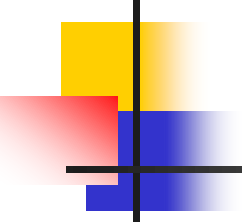
Vettore principale: culex pipiens





Culex pipiens

- Zanzara comune ampiamente diffusa nei paesi a clima temperato;
- Comprende due principali forme biologiche: Cx pipiens, rurale e Cx molestus, urbana, associata a luoghi chiusi e sotterranei allagati spesso frequenti in ambiente urbano;
- Punge abitualmente uccelli, cavalli, uomo, può costituire un **vettore ponte** dell'infezione da uccello a uomo



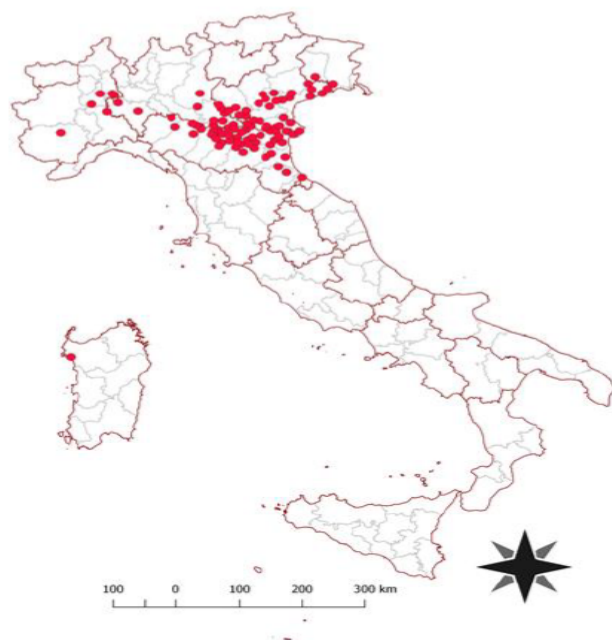
Epidemiologia: i vettori

Nelle zanzare trasmissione verticale del virus che permette:

- di aumentare la % di amplificazione virale;
- di trasmettere il virus da una generazione altra;
- L'overwintering del virus (consolidare il rivestimento);

Sorveglianza entomologica

Il CESME ha confermato la presenza del WNV in **309 pool di zanzare** catturate in **Emilia Romagna , Veneto , Lombardia , Piemonte , Friuli Venezia Giulia e Sardegna** . Le analisi molecolari hanno classificato il ceppo virale all'interno del **Lineage 2**.



Regione/Provincia	Somma di n.pool
EMILIA ROMAGNA	
BOLOGNA	35
FERRARA	60
FORLI-CESENA	2
MODENA	29
PARMA	9
PIACENZA	2
RAVENNA	3
REGGIO EMILIA	17
RIMINI	1
FRIULI VENEZIA GIULIA	
PORDENONE	1
UDINE	1
LOMBARDIA	
BRESCIA	2
MANTOVA	10
PAVIA	5
PIEMONTE	
ALESSANDRIA	1
CUNEO	1
NOVARA	2
VERCELLI	2
SARDEGNA	
SASSARI	1
VENETO	
PADOVA	5
ROVIGO	42
TREVISO	6
VENEZIA	37
VERONA	31
VICENZA	4
Totale	309

Figura 9 . Distribuzione geografica dei pool di zanzare risultate positive nei confronti del WNV - 2018



- **Il clima**
- **Il virus**
- **Il Serbatoio**
- **Il vettore**
- **La trasmissione**
- **L' uomo**

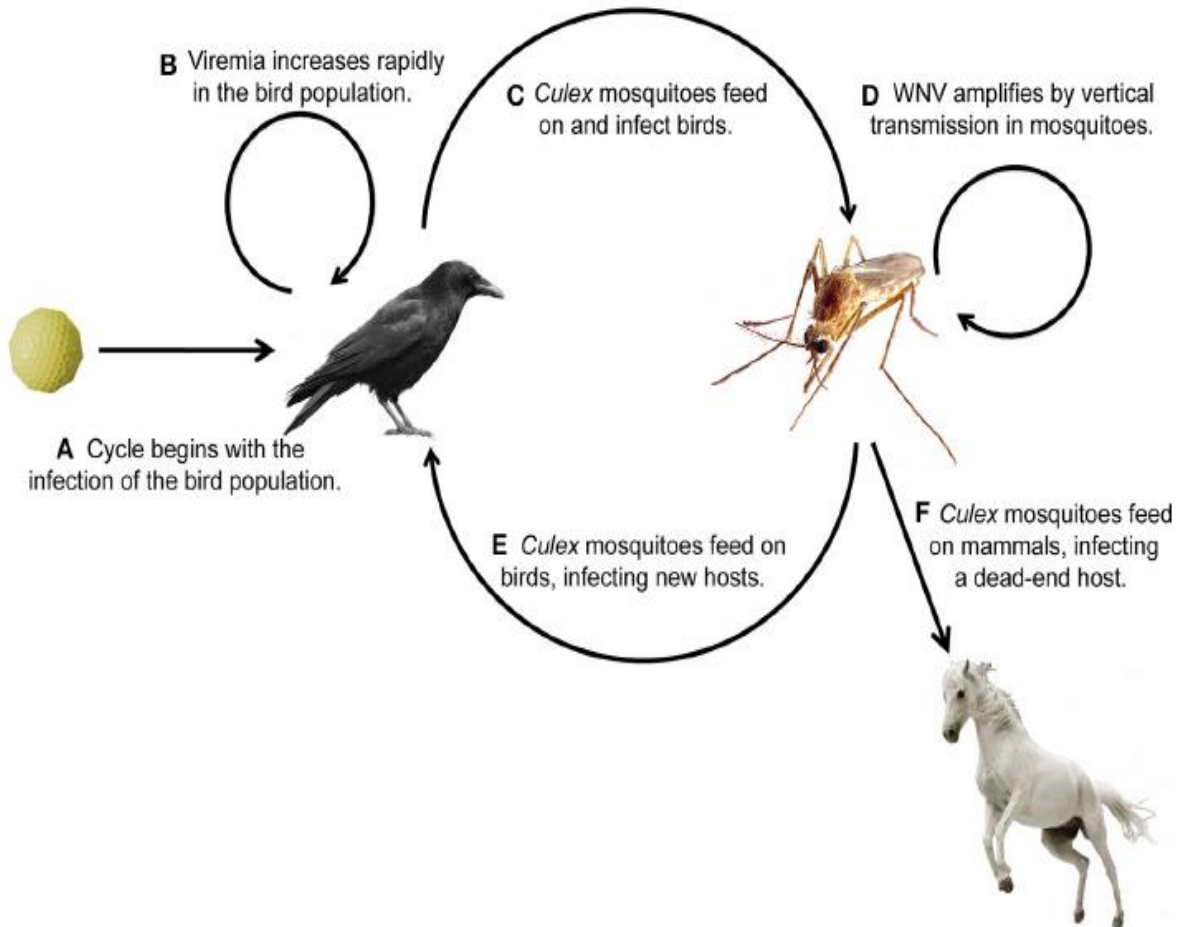
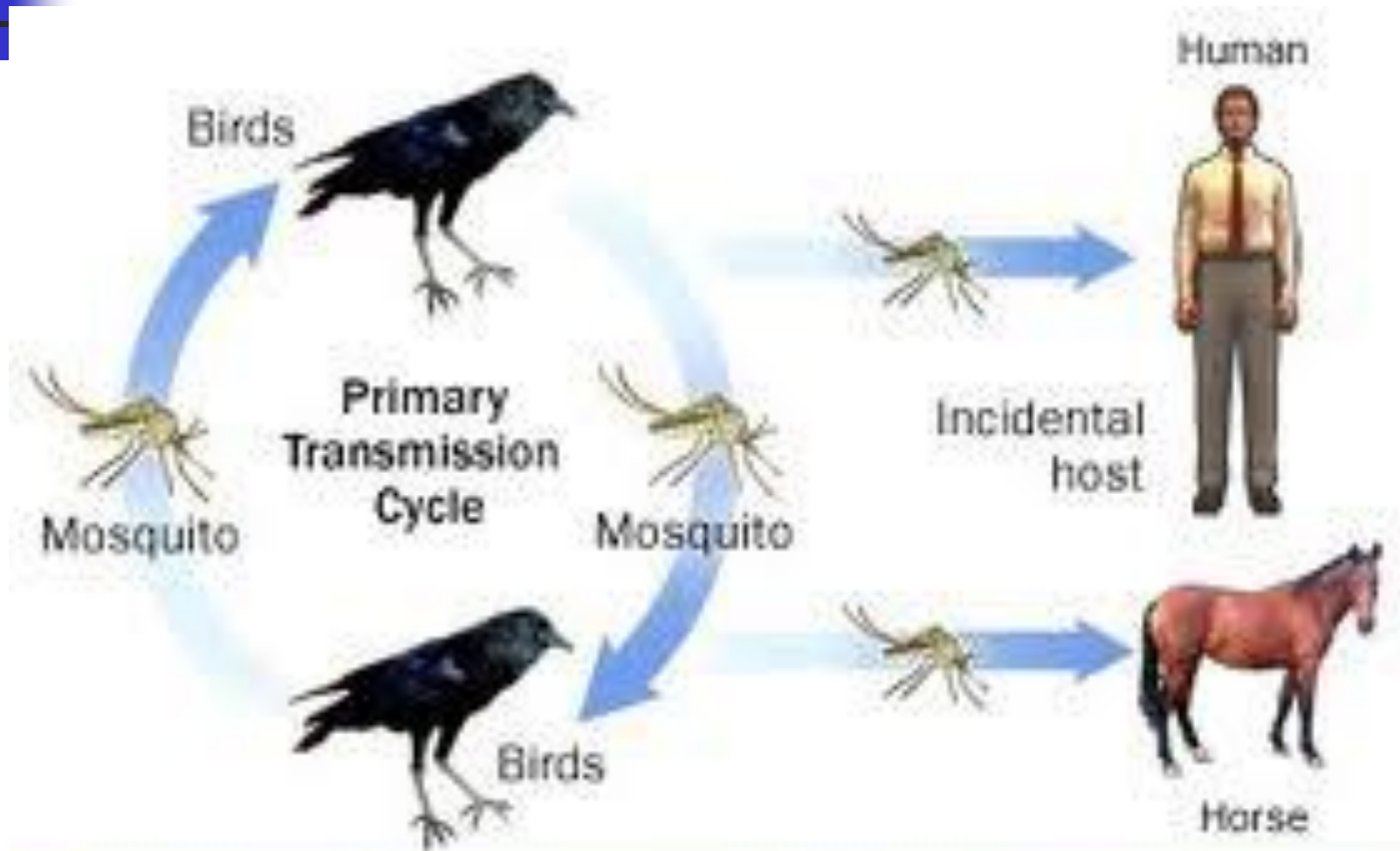
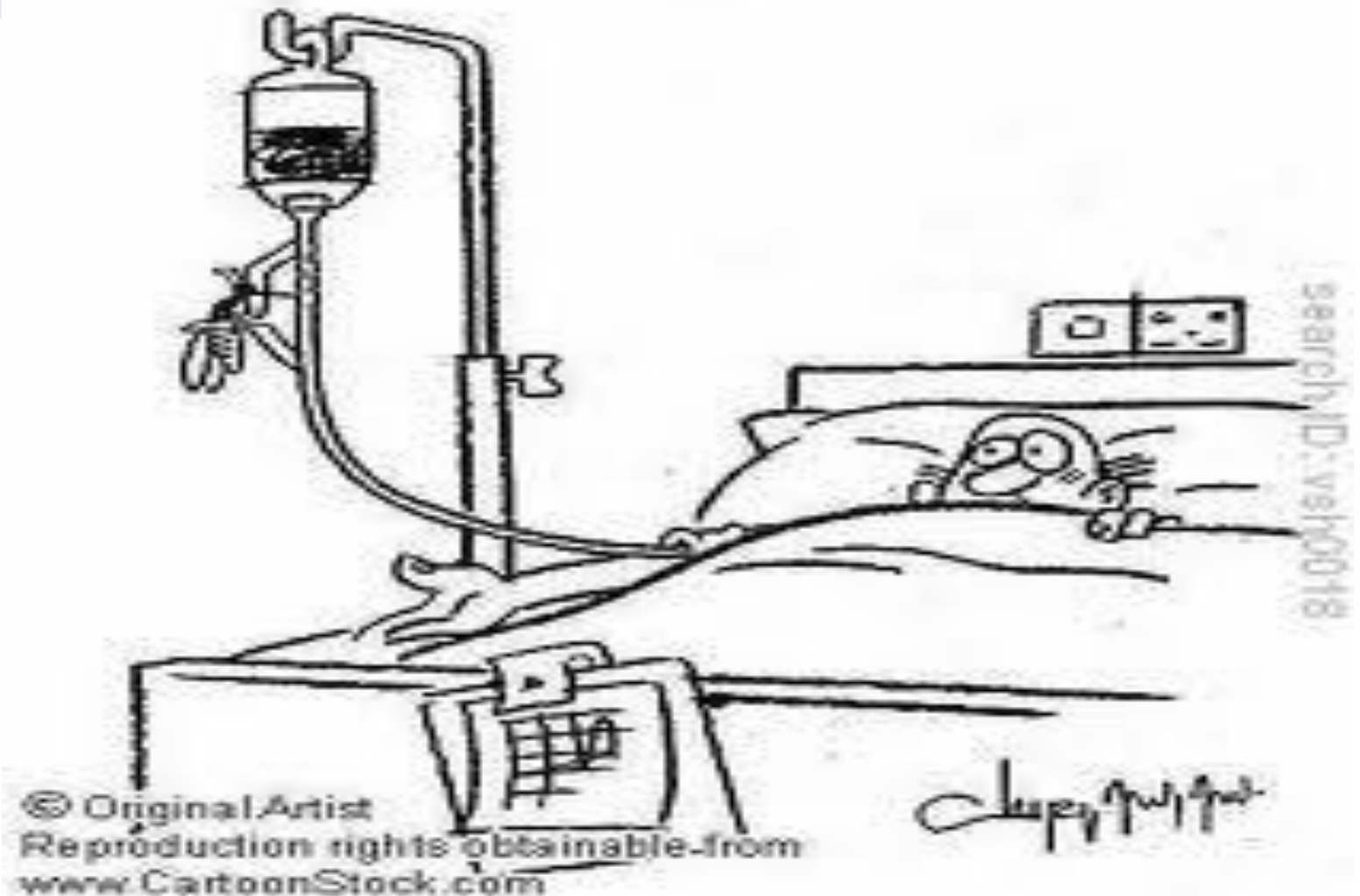


FIGURE 1 | Transmission cycle of West Nile virus through its animal hosts. (A,B) Birds become infected with WNV and viral titer increases, (C,D) birds transmit the infection to mosquitoes, (E) which transmit the infection to birds, causing enzootic infection, or (F) bridge the infection to humans and horses, the common dead-end hosts.

Trasmissione



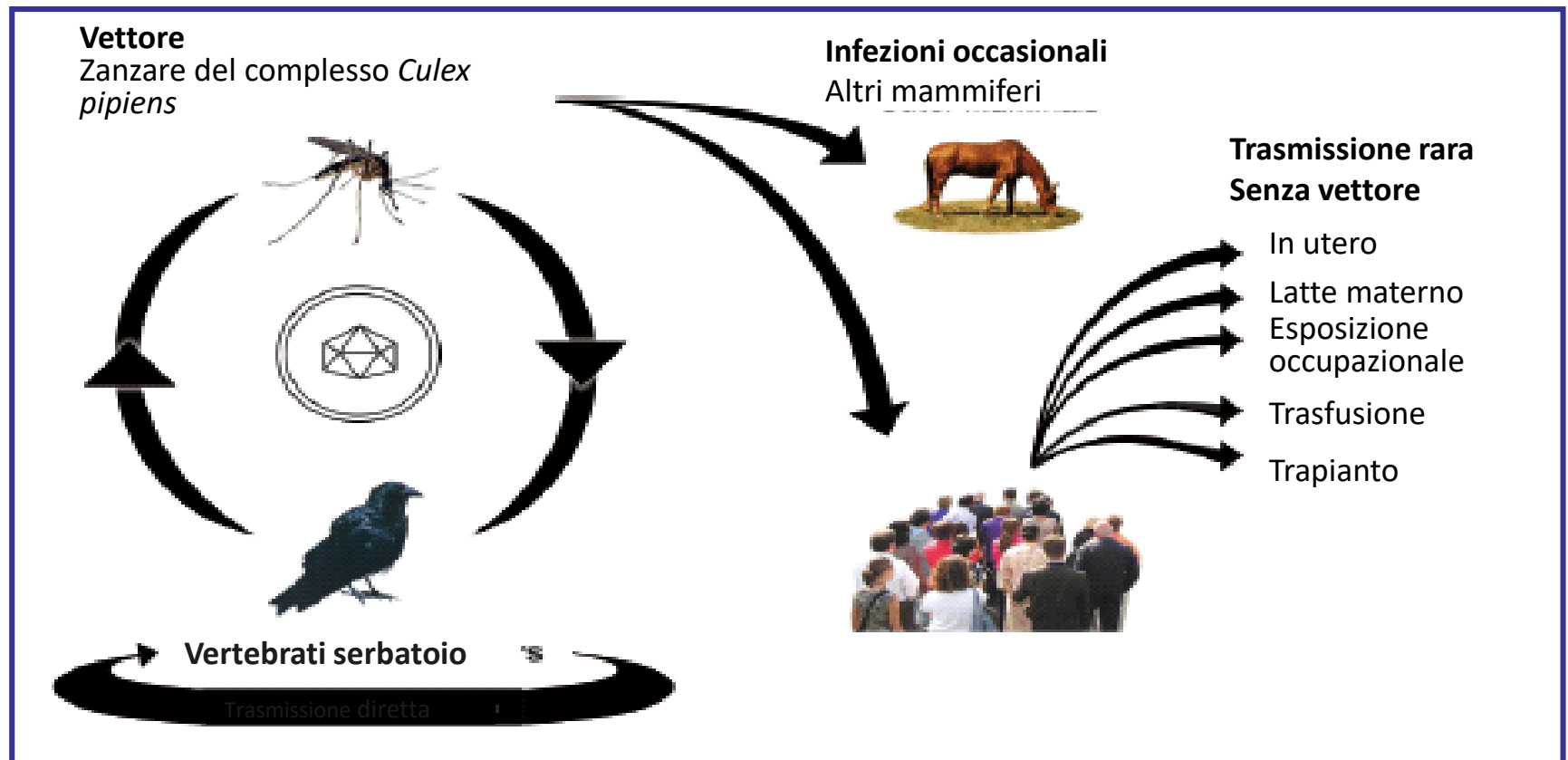
WNV altra modalità di trasmissione



Virus West Nile

WNV è trasmesso tramite la puntura di zanzare infette. Il ciclo biologico coinvolge gli uccelli selvatici come ospiti amplificatori, mentre i mammiferi infettati si comportano come ospiti accidentali a fondo cieco, in quanto la viremia non presenta un titolo tale da poter infettare nuovamente un vettore competente.

Il virus si mantiene nell'ambiente attraverso il passaggio continuo tra gli insetti ematofagi, che albergano il virus a livello delle ghiandole salivari, e gli uccelli che rappresentano il reservoir d'infezione.



Interventi ai diversi livelli per l'interruzione della trasmissione

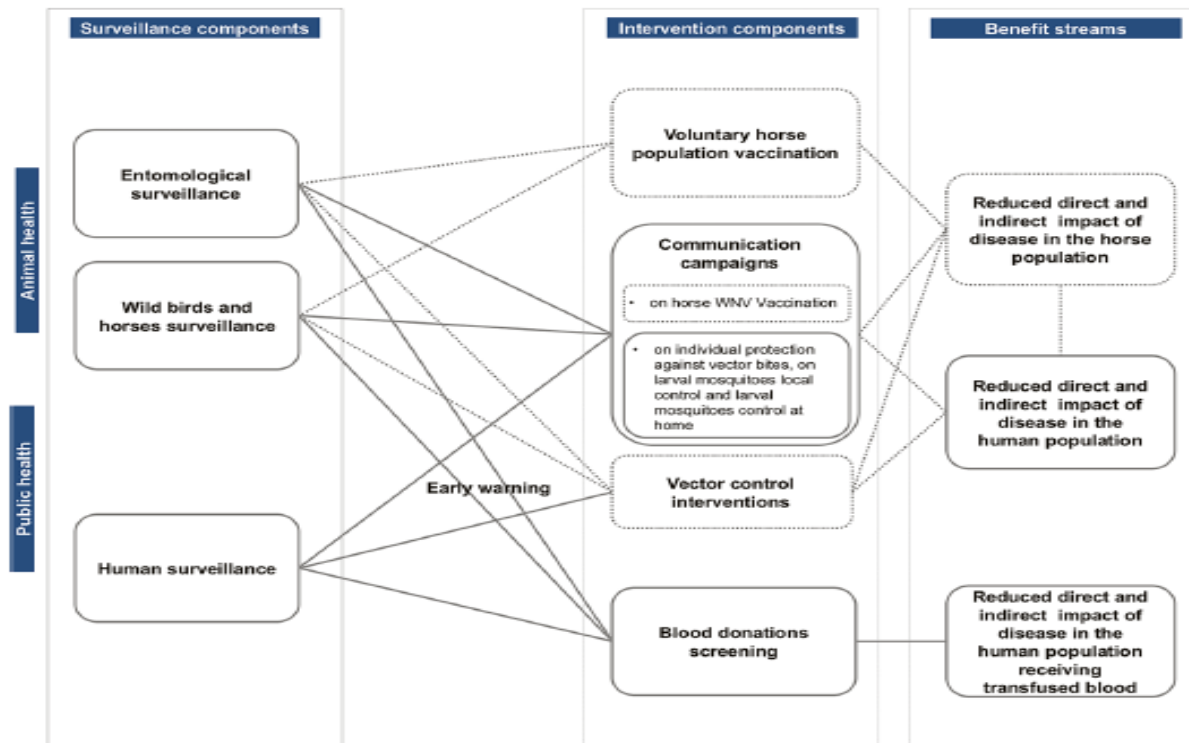
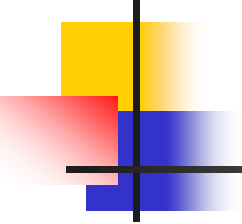


Fig 1. Identification of the links between West Nile virus (WNV) surveillance activities in the animal and human population, the wider public health disease mitigation system, and the benefit components associated, following the conceptual framework used in this analysis [9]. Dotted lines: elements identified but not considered in the economic evaluation. WNV integrated surveillance system in Emilia-Romagna, 2009–2015.

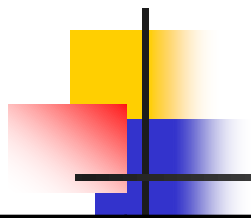


- **Il clima**
- **Il virus**
- **Il Serbatoio**
- **Il vettore**
- **La trasmissione**
- **L' uomo**



25 Settembre 2008

- I° caso di meningoencefalite da West Nile virus nella Provincia di Ferrara.

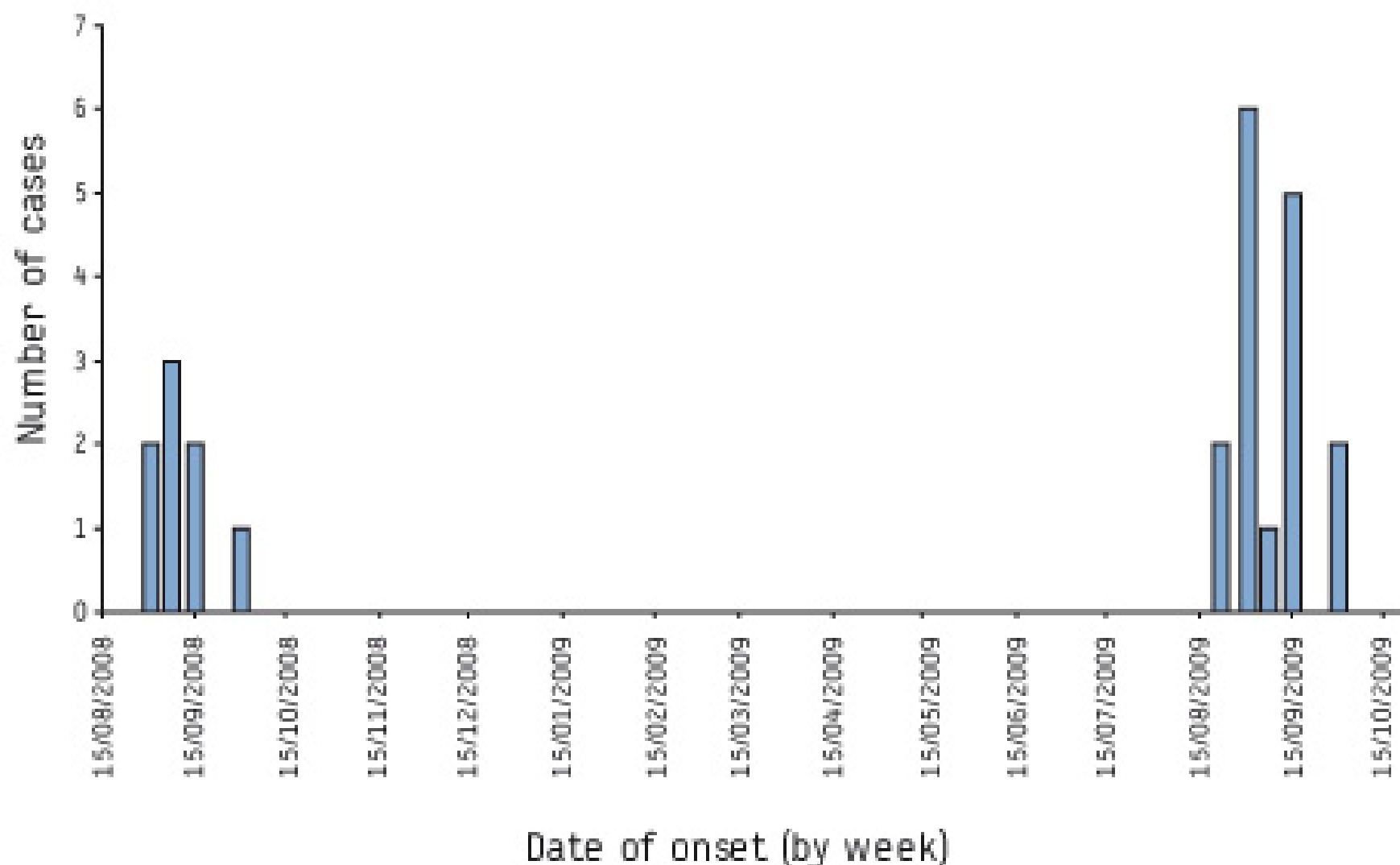


Casistica ferrarese 2008 – 2009 WNND

N°	Sesso	Età	Residenza	Ricovero	Sede	Quadro clinico	Esito
1	Uomo	59	Iolanda (FE)	30/09/08	Copparo Ferrara	Meningoencefalite Paralisi flaccida	Guarito
2	Uomo	70	Ostellato (FE)	25/09/08	Lagosanto Ferrara	Meningoencefalite Paralisi Flaccida	Esiti motori permanenti
3	Uomo	71	Coronella(FE)	20/08/09	Ferrara	Encefalite Paralisi flaccida	Deceduto
4	Uomo	62	Pontelagoscuro (FE)	29/08/09	Ferrara	Meningoencefalite Poliradicoloneuropatia	Guarito
5	Donna	73	Iolanda (FE)	03/09/09	Comacchio Ferrara	Meningoencefalite Paralisi flaccida	Deceduta
6	Uomo	72	Ferrara	06/09/09	Ferrara	Meningoencefalite	Guarito
7	Uomo	68	Mezzogoro (FE)	15/09/09	Ferrara	Meningoencefalite	Guarito

FIGURE 1

Human cases of West Nile neuroinvasive disease (WNND) in Veneto and Emilia-Romagna regions, Italy, 2008-2009 (n=24)



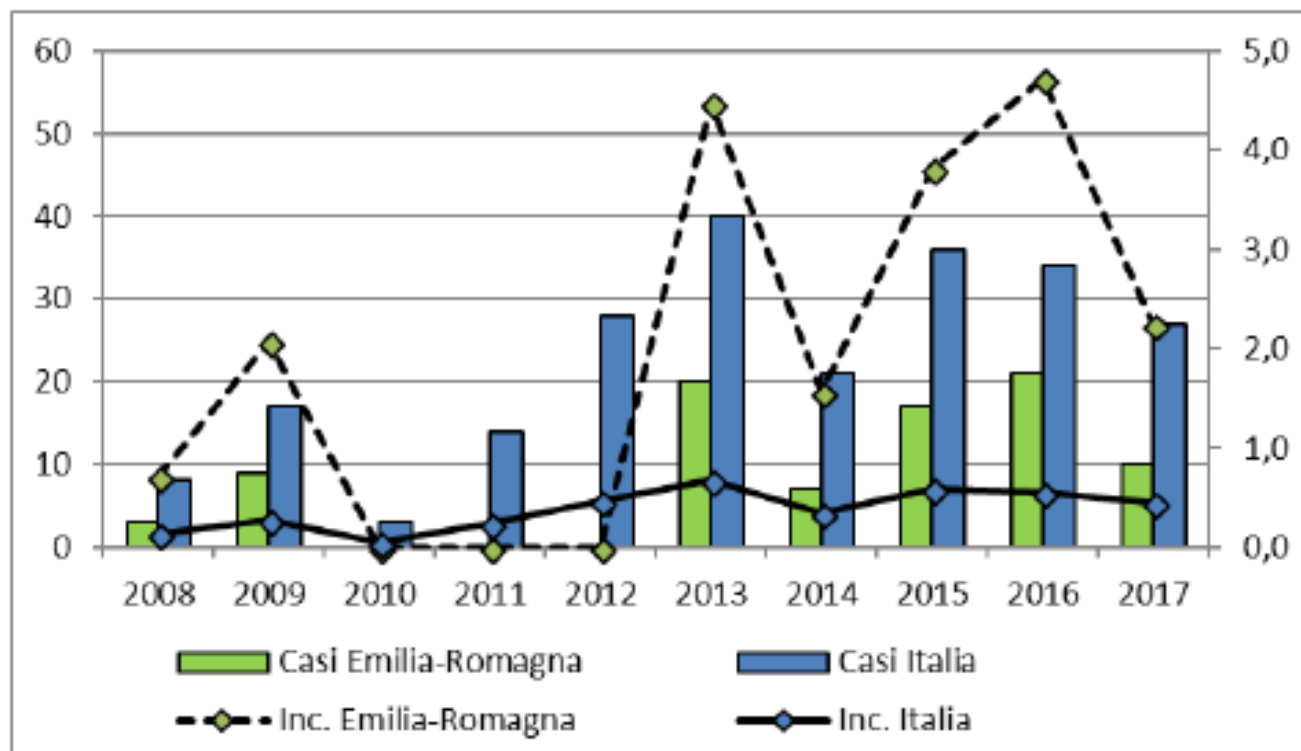
Casistica WNND 2013

Provincia di Ferrara

Libanore M. et al.

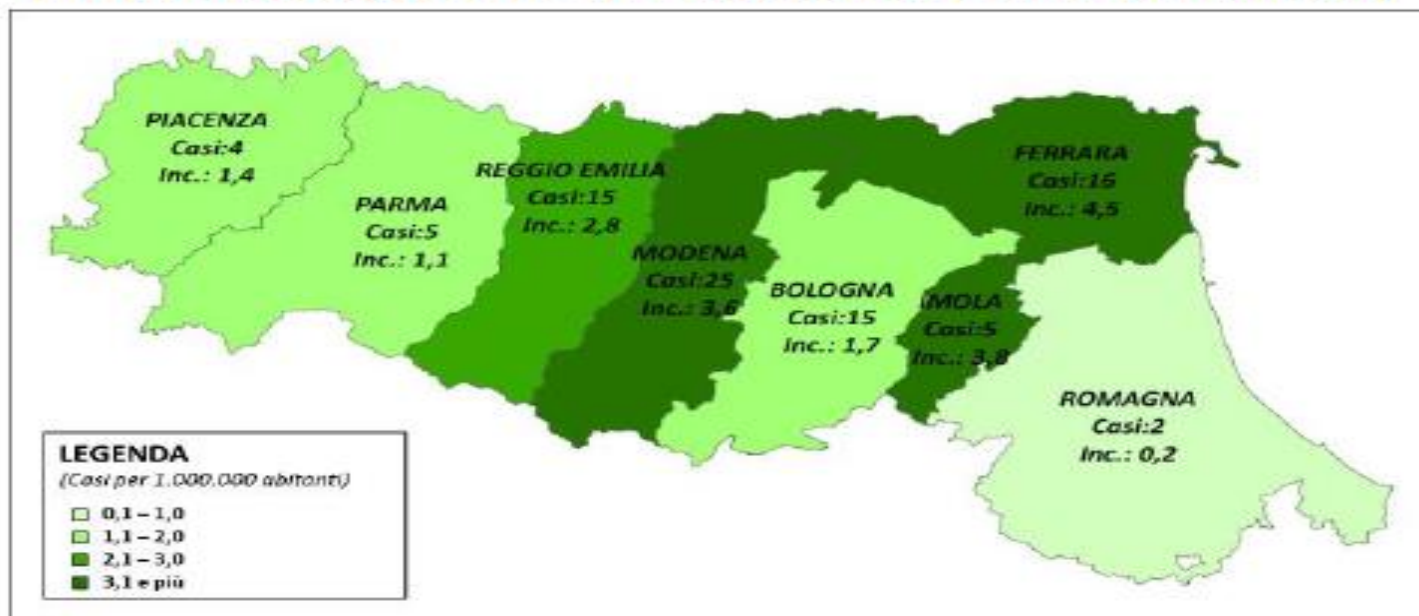
N°	Sex	Età	Res.	Ric.	Com	Clin.	Esito
1	F	42	Poggio Renatico	13/08/13	No	Meningo- encefalite	Guarita
2	M	58	Aguscello	22/08/13	Si	Meningo- Encefalite Paralisi flaccida	Deceduto
3	M	71	Ambrogio	26/08/13	Si	Encefalite	Guarito
4	M	80	Ravalle	28/08/13	Si	Encefalite Paralisi flaccida	Tetraplegia Deficit cognitivi
5	M	85	S. Maria Codifiume	08/09/13	Si	Encefalite	Deceduto
6	M	58	S. Agostino	21/08/13	Si	Encefalite	Guarito

Casi WNND confermati, Emilia-Romagna e Italia¹, 2008-2017 (Valori assoluti e tassi di incidenza per 1.000.000)



- Dal 2008, sono stati registrati complessivamente 87 casi confermati di WNND. L'incidenza media annua della malattia è di 2 casi per 1.000.000 di abitanti. Ai casi confermati si aggiungono 5 casi di WNND classificati come probabili.

**Distribuzione dei casi WNND confermati per Azienda USL.
Emilia-Romagna, 2008-2017 (Numero casi per 1.000.000 abitanti)**

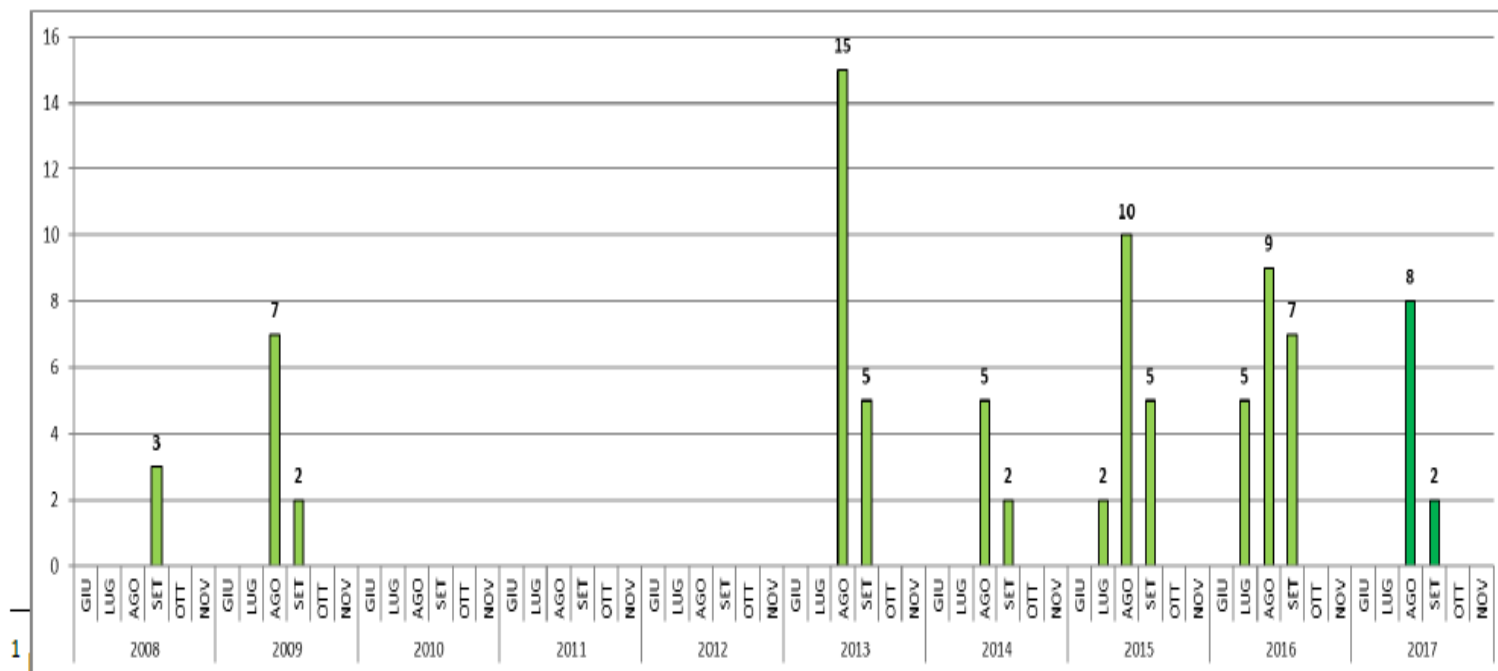


- Coerentemente con le zone di maggiore circolazione virale, individuate dalle aree padane intorno al Po, le Aziende che hanno registrato più casi nel periodo 2008-2017 sono state Modena (25), Ferrara (16), Reggio Emilia (15) e Bologna (15).
- Osservando i tassi di incidenza, le Aziende con i valori più alti sono risultate Ferrara (4,5 casi per 1.000.000 di abitanti), Imola (3,8) e Modena (3,6).

ANDAMENTO STAGIONALE

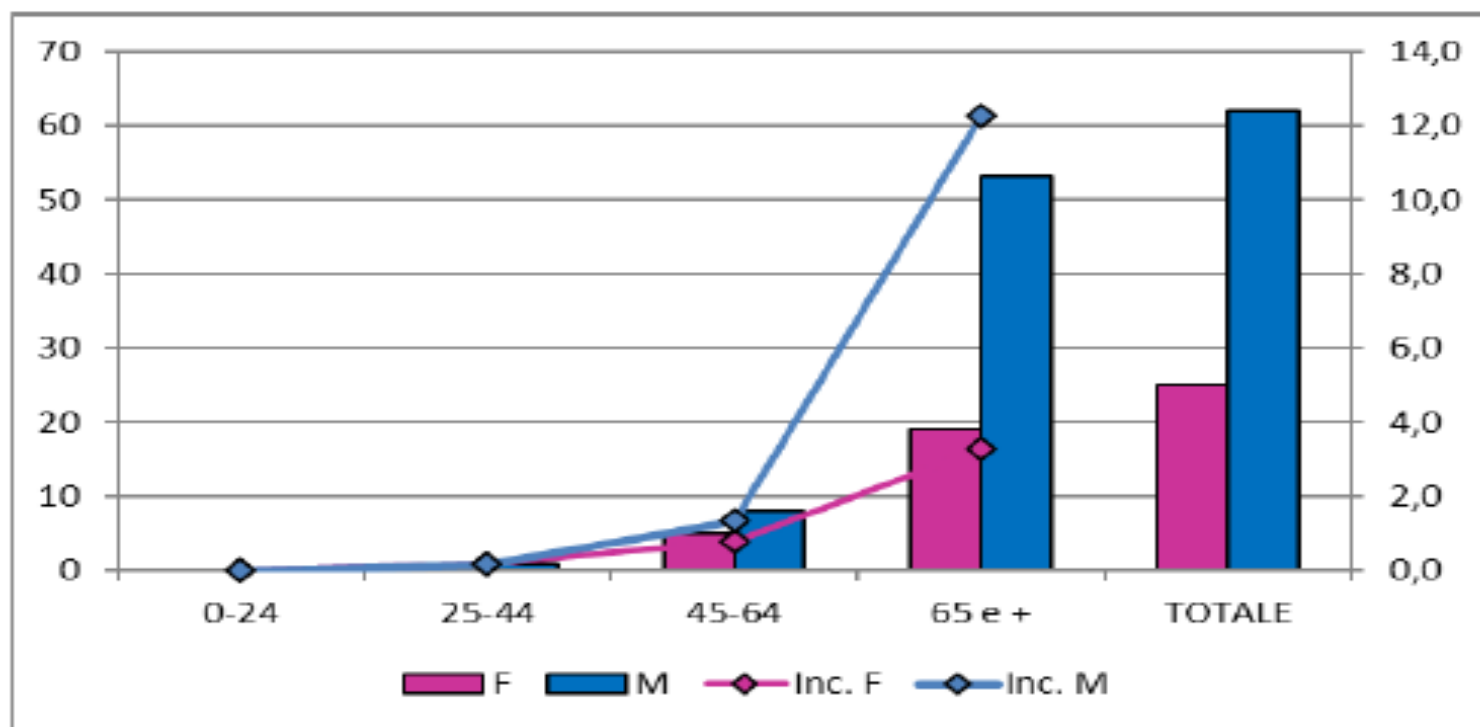
Casi WNND confermati per mese inizio sintomi, Emilia-Romagna 2008-2017

- I primi casi di WNND in Emilia-Romagna sono stati registrati nel 2008. Nel periodo 2010-2012 non c'è stata alcuna segnalazione, mentre a partire dal 2013 ogni anno, anche se in misura variabile, sono stati osservati casi WNND.
- Il 93% dei casi ha manifestato i sintomi nei mesi di agosto e settembre. Negli anni 2015-2016 si è evidenziata una comparsa anticipata della malattia, che ha fatto registrare alcuni casi con inizio sintomi a luglio.

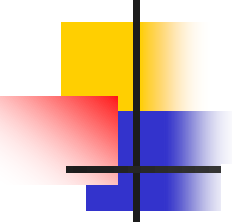


epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Istituto Superiore di Sanità). (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/bollettino.asp>).

Distribuzione dei casi confermati di WNND per sesso ed età.
Emilia-Romagna 2008-2017 (*Valori assoluti e tassi di incidenza*)



- La maggior parte dei casi registrati sono di sesso maschile (71,3%).
- La classe di età più colpita è quella degli over 65 (82,7% dei casi).
 L'età media dei casi è di 71,9 anni, l'età mediana è pari a 74.



1° caso 16 giugno 2018

Provincia di Rovigo

RAPID COMMUNICATION

An early start of West Nile virus seasonal transmission: the added value of One Health surveillance in detecting early circulation and triggering timely response in Italy, June to July 2018

Flavia Riccardo¹, Federica Monaco², Antonino Bella¹, Giovanni Savini², Francesca Russo³, Roberto Cagarelli⁴, Michele Dottori⁵, Caterina Rizzo^{4,6}, Giulietta Venturi¹, Marco Di Luca¹, Simonetta Pupella⁷, Letizia Lombardini⁸, Patrizio Pezzotti¹, Patrizia Parodi⁹, Francesco Maraglino⁹, Alessandro Nanni Costa⁸, Giancarlo Maria Liumbruno⁷, Giovanni Rezza¹, the working group¹⁰

1. Department of Infectious Diseases, National Institute of Health, Rome, Italy

2. Istituto Zooprofilattico Sperimentale Abruzzo e Molise, Teramo, Italy

3. Directorate of Prevention, Food Safety, and Veterinary Public Health, Veneto Region, Venice, Italy

4. Directorate of Prevention, Food Safety, and Veterinary Public Health, Emilia-Romagna Region, Bologna, Italy

5. Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lombardia ed Emilia-Romagna, Sezione di Reggio Emilia, Italy

6. Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

7. Italian National Blood Centre, National Institute of Health, Rome, Italy

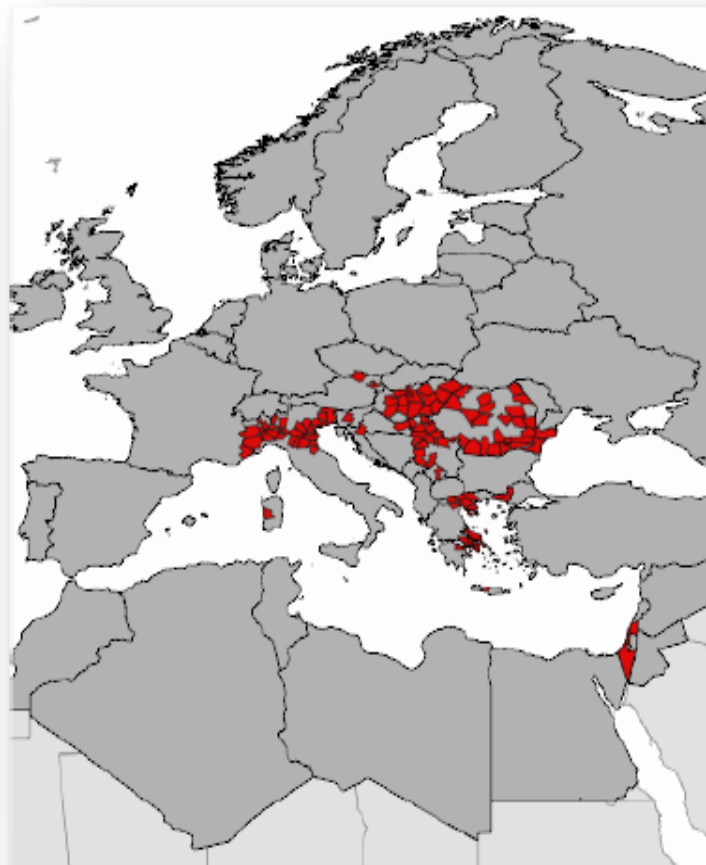
8. Italian National Transplant Centre, National Institute of Health, Rome, Italy

9. Italian Ministry of Health, Rome, Italy

10. The members of the working group are listed at the end of the article

Aggiornamento 6 Settembre 2018

Figura 2. *Distribuzione dei casi umani di malattia da WNV nell'Unione Europea*



Aggiornamento 6 Settembre 2018

Tabella 1. Distribuzione dei casi confermati di WNND per provincia di residenza e fascia di età, 2018

Regione/Provincia	Fascia di età					Totale
	<=14	15-44	45-64	65-74	>=75	
Emilia-Romagna						
<i>Bologna</i>		3	4	12	17	36
<i>Ferrara</i>				2	8	10
<i>Forlì-Cesena</i>		1	1			2
<i>Modena</i>		1	4	2	13	20
<i>Piacenza</i>					1	1
<i>Ravenna</i>				3	7	10
<i>Reggio nell'Emilia</i>		1		1		2
Sardegna						
<i>Oristano</i>				1	1	2
Veneto						
<i>Padova</i>		1	1	1	5	8
<i>Rovigo</i>			3	6	3	12
<i>Venezia</i>			3	1	6	10
<i>Verona</i>			1	1	7	9
<i>Vicenza</i>		1	1	1		3
Piemonte						
<i>Alessandria</i>		1		2	1	4
<i>Cuneo</i>			1	1		2
<i>Novara</i>			1			1
<i>Torino</i>				1	4	5
Lombardia						
<i>Como</i>				1		1
<i>Cremona</i>				1	1	2
<i>Lodi</i>					1	1
<i>Mantova</i>			1		2	3
<i>Milano</i>				2	1	3
<i>Pavia</i>					1	1
Totale	0	9	21	39	79	148

Distribuzione mensile negli anni

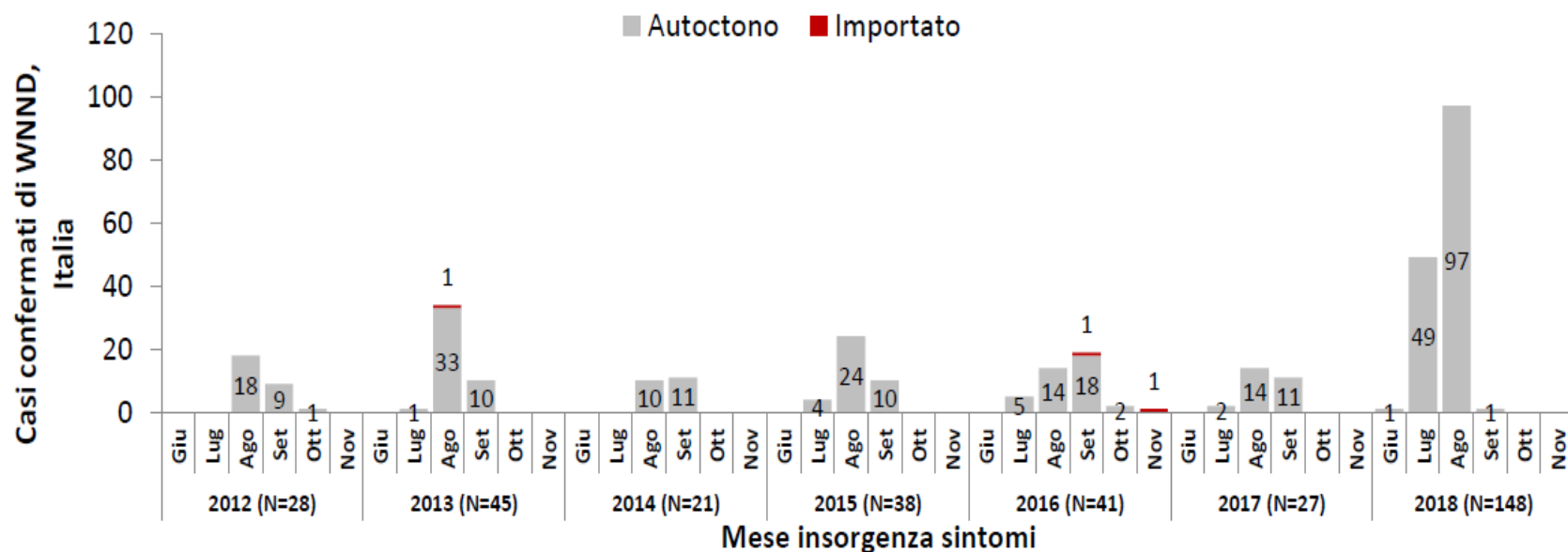
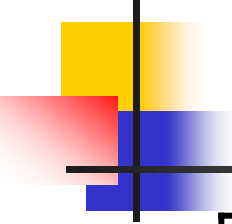


Figura 3. Andamento dei casi confermati di WNND per mese insorgenza sintomi, 2012 – 2018.



West Nile Neuroinvasiva

Provincia di Ferrara

2008 - 2018

ANNO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CASI	2	5	1 Import.	0	0	5	0	1	2	1	15
INC. x 100.000 abitanti	0,56	1,40	0,28	0	0	1,40	0	0,28	0,56	0,28	4,2

Review

Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infection

James J. Sejvar

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA; E-Mail: zea3@cdc.gov; Tel.: +1-404-639-4657;
Fax: +1-404-639-3838

WNV Human Infection “Iceberg”

1 CNS disease case
=
~150 total infections

<1%
CNS
disease

~10% fatal
(<0.1% of total infections)

~20%
“West Nile Fever”

Very crude
estimates

~80%
Asymptomatic



Piano Regionale di Sorveglianza delle Arbovirosi - Emilia – Romagna

Definizione di caso WNND

- Persona adulta (> 15 anni) che presenta febbre alta ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) associata a manifestazioni neurologiche tipo encefalite e/o meningite a liquor limpido e/o poliradicoloneurite (Sindrome di Guillain Barrè) o paralisi flaccida acuta sottoposta a rachicentesi che rientra nei seguenti criteri di laboratorio:



Piano Regionale di Sorveglianza delle Arbovirosi - Emilia – Romagna

- Isolamento colturale del virus West Nile nel sangue o nel liquor;
- Presenza di anticorpi IgM nel liquor in ELISA;
- PCR per WN positiva nel sangue o nel liquido cefalorachidiano;
- Titolo elevato di anticorpi IgM e IgG anti WNV in ELISA confermato con un test di neutralizzazione



Manifestazioni cliniche

- La malattia WN nell'uomo si manifesta dopo un periodo di incubazione variabile da due a quindici giorni (fino a 21 giorni negli immunodepressi) dalla puntura infettante
- La maggior parte delle infezioni decorre in modo del tutto asintomatico (80%)
- Le infezioni sintomatiche possono manifestarsi in forma simil-influenzale con febbre, cefalea, dolori muscolari ed articolari, raramente accompagnati da rash cutaneo (circa 20%)

Figure 1. Diffuse maculopapular rash associated with West Nile virus infection.





Manifestazioni cliniche

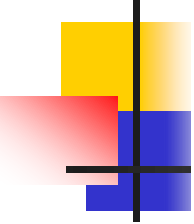
- Negli anziani e nei soggetti non immunocompetenti, sono possibili manifestazioni più gravi, quali meningite, encefalite e/o poliradicoloneuropatia e/o paralisi flaccida (0,01 % dei casi);
- La letalità della malattia WN, nelle forme di tipo meningo-encefalitico, può variare tra il 3% ed il 40% (CDC, Atlanta);
- Dopo l'infezione si sviluppa immunità che, probabilmente, persiste per tutta la vita;

Casistica Infezioni neuroinvasive da West Nile virus – Anno 2018

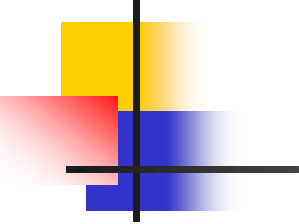


N°	Cognome Nome	Sesso	Età	Residenza	Ricovero	Clinica	Esito	Data
1	B.P.	M	77	Cento	24.07.18	Meningoencefalite	Deceduto	28.07
2	S.G.	F	81	Ferrara	25.07.18	Encefalite	Deceduta	31.08
3	S.A.	F	88	Ferrara	28.07.18	Encefalite	Deceduta	22.08
4	B.E.	M	69	S. Bartolomeo	28.07.18	Encefalite	Deceduto	09.08
5	F.G.	M	86	Ferrara	31.07.18	Meningoencefalite	Deceduto	09.08
6	C.P.	M	80	Masi San Giacomo	03.08.18	Encefalite	Dimesso	04.09
7	R.L.	M	75	Ferrara	05.08.18	Meningoencefalite	Deceduto	18.09
8	M.G.	M	83	Portomaggiore	06.08.18	Encefalite	Dimesso	03.09
9	M.D.	M	75	Vigarano M.	13.08.18	Meningoencefalite	Ricoverato	
10	P.A.	M	77	Lido Nazioni	14.08.18	Encefalite	Deceduto	04.09
11	B.L.	M	89	Voghiera	15.08.18	Encefalite	Dimesso	23.08
12	P.G.	M	58	Cavarzere	16.08.18	Encefalite	Dimesso	03.09
13	S.A.	M	81	Cento	19.08.18	Encefalite	Dimesso	31.08
14	B.S.	F	82	Cento	02.09.18	Encefalite	Ricoverata	
15	C.P.	M	80	Ravalle	01.09.18	Encefalite	Deceduto	10.09

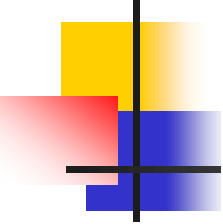
Infezioni neuroinvasive da West Nile virus – Anno 2018



N°	Cognome Nome	Età	Fattori di rischio Comorbidità	Sintomatologia	Diagnosi	Esito
1	B.P.	77	Ischemia cerebrale cronica, Cardiopatia ischemica cronica, BPCO, Lobectomia Ca polmonare, Vasculopatia periferica, ipogammaglobulinemia comune variabile	Febbre elevata, coma cerebrale	Meningoencefalite	Deceduto
2	S.G.	81	Cardiopatia ipertensiva, ipertensione arteriosa, esiti di emorragia cerebrale bilaterale (amiloidosi), sindrome depressiva, ateromasia TSA	Febbre , diarrea, scosse tonico- cloniche , ipostenia marcata arti inferiori, anoressia, stato soporoso	Encefalite	Deceduta
3	S.A.	88	Ipertensione arteriosa, ipotiroidismo, sindrome dismetabolica, encefalopatia ischemica cronica,	Febbre, stato confusionale, afasia	Encefalite	Deceduta
4	B.E.	69	BPCO asmatiforme, miastenia gravis in esiti di timestomia, lobectomia polmonare, sindrome linfoproliferativa	Febbre, tosse, dispnea, tremori, stato confusionale	Encefalite	Deceduto
5	F.G.	86	Cardiopatia ipertensiva, encefalopatia ischemica cronica, spondilopatia degenerativa discale, aritmia cardiaca	Febbre, dispnea, stato confusionale, rigidità nucale, caduta a terra, , disartria,	Meningoencefalite	Deceduto



6	C.P.	80	Morbo di Parkinson , fibrillazione atriale cronica, encefalopatia vascolare cronica	Febbre, dispnea, stato soporoso,	Encefalite	Dimesso
7	R.L.	75	Morbo di Alzheimer, encefalopatia ischemica cronica, epilessia cronica, ipertensione arteriosa, cardiopatia aritmica,	Febbre, vomito, stato soporoso, mioclonie	Meningoencefalite	Deceduto
8	M.G.	83	Encefalopatia a genesi mista con grave deficit cognitivo, sindrome extrapiramidale, ipertensione arteriosa, gota, TEP, tachicardia parossistica, cirrosi epatica con varici esofagee	Febbre, stato confusionale, dispnea, disartria, diarrea, ipertono spastico	Encefalite	Dimesso
9	M.D.	75		Febbre, stato confusionale, incontinenza sfinteriale,	Meningoencefalite	Ricoverato
10	P.A.	77	Encefalopatia vascolare cronica, cardiopatia aritmica, ipotiroidismo, ipertensione arteriosa,	Febbre, cefalea, stato confusionale,	Encefalite	Deceduto



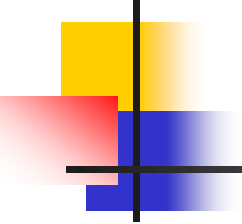
11	B.L.	89	Flutter atriale, cardiopatia ipertensiva, insufficienza renale cronica, polimialgia reumatica, esiti di adenocarcinoma intestinale	Febbre, stato confusionale	Encefalite	Dimesso
12	P.G.	58	Leucemia linfatica cronica, ipertensione arteriosa	Febbre, stato confusionale	Encefalite	Dimesso
13	S.A.	81	Ischemia cerebrale cronica,	Febbre, stato soporoso, singhiozzo persistente, ipostenia arto sup. sx	Encefalite	Dimesso
14	B.S.	82	Encefalopatia vascolare cronica, ipertensione arteriosa	Febbre, stato confusionale, ipostenia arti inferiori	Encefalite	Ricoverata
15	C.P.	80	Esiti di emorragia cerebrale, anemia cronica, psicosi bipolare	Febbre, cefalea, stato confusionale, tremori, afasia espressiva	Encefalite	Deceduto

Epidemia in Pakistan

TABLE 1 | Incidence of symptoms of suspect and confirmed West Nile virus (WNV)-positive patients compared to WNV-negative patients presenting with clinical features suggestive of arboviral disease.

Symptom	WNV confirmed (n)	WNV IgM+ (n)	WNV confirmed, OR (95% CI)	WNV suspect, OR (95% CI)
Male	67% (40)	73.5% (64)	0.54 (0.22–1.31)	0.24 (0.05–1.13)
Eye pain	8.4% (5)	9% (8)	1.33 (0.30–5.87)	1.59 (0.18–13.79)
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	44% (26)	43.6% (38)	1.33 (0.61–2.90)	1.52 (0.55–4.25)
Hemorrhage	18.6% (11)	19.5% (17)	2.09 (0.68–6.44)	4.11 (0.51–33.12)
Rash	11.8% (7)	23.7% (14)	1.24 (0.44–3.52)	0.74 (0.21–2.56)
Nausea	47.4% (28)	59.7% (52)	0.40 (0.18–0.89)	0.29 (0.09–0.95)
Headache	42.3% (25)	43.5% (38)	1.04 (0.48–2.28)	1.29 (0.46–3.61)
Myalgia	35% (21)	42.5% (37)	0.66 (0.30–1.45)	0.89 (0.33–2.46)
Arthralgia	15% (9)	13.8% (12)	1.48 (0.46–4.75)	0.78 (0.19–3.13)
Hypertension	10.7% (6)	16% (14)	0.89 (0.29–2.68)	0.54 (0.15–1.93)
Altered mental status	28.3% (17)	24% (21)	4.25 (1.32–13.69)	5.45 (0.68–43.44)
Seizures	15% (9)	13.8% (12)	2.58 (0.66–10.14)	2.64 (0.32–21.79)
Limb weakness	5% (3)	6.9% (6)	0.56 (0.12–2.65)	0.52 (0.09–2.93)
Encephalitis	21.7% (13)	22.9% (20)	1.62 (0.62–4.24)	2.75 (0.59–12.88)
Thrombocytopenia	61.7% (37)	71.2% (62)	0.55 (0.23–1.31)	0.36 (0.09–1.34)
Lymphocytosis	33.3% (20)	36.8% (32)	1.17 (0.52–2.65)	0.68 (0.24–1.87)
Reduced Glasgow Coma Scale	10.7% (6)	10.7% (9)	1.96 (0.48–8.06)	423E + 006
Any neurological symptom	40.7% (24)	47.1% (41)	1.65 (0.75–3.62)	3.58 (1.10–11.66)
Elevated AST	92.6% (25)	61% (63)	0.95 (0.80–1.12)	2.00 (0.49–8.24)
Elevated ALT	68.4% (26)	62.5% (42)	1.2 (0.47–3.34)	1.05 (0.83–1.13)

Patients with both WNV-specific IgM and neutralizing antibodies were considered confirmed, and patients with only IgM antibodies were considered suspect. Bold values indicate statistical significance for the odds ratio ($p < 0.05$).



RMN cerebrale 14/13 casi

- Reperti variabili da lesioni aspecifiche a quadri gravemente patologici; in molti casi non significative per aree di iperintensità

Figure 2. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging sequence of the brain in a patient with West Nile virus encephalitis with associated parkinsonism and tremor, displaying signal abnormality in the substantia nigra (short arrow), the mesial temporal lobe (long arrow) and right posterior thalamus (thick arrow).

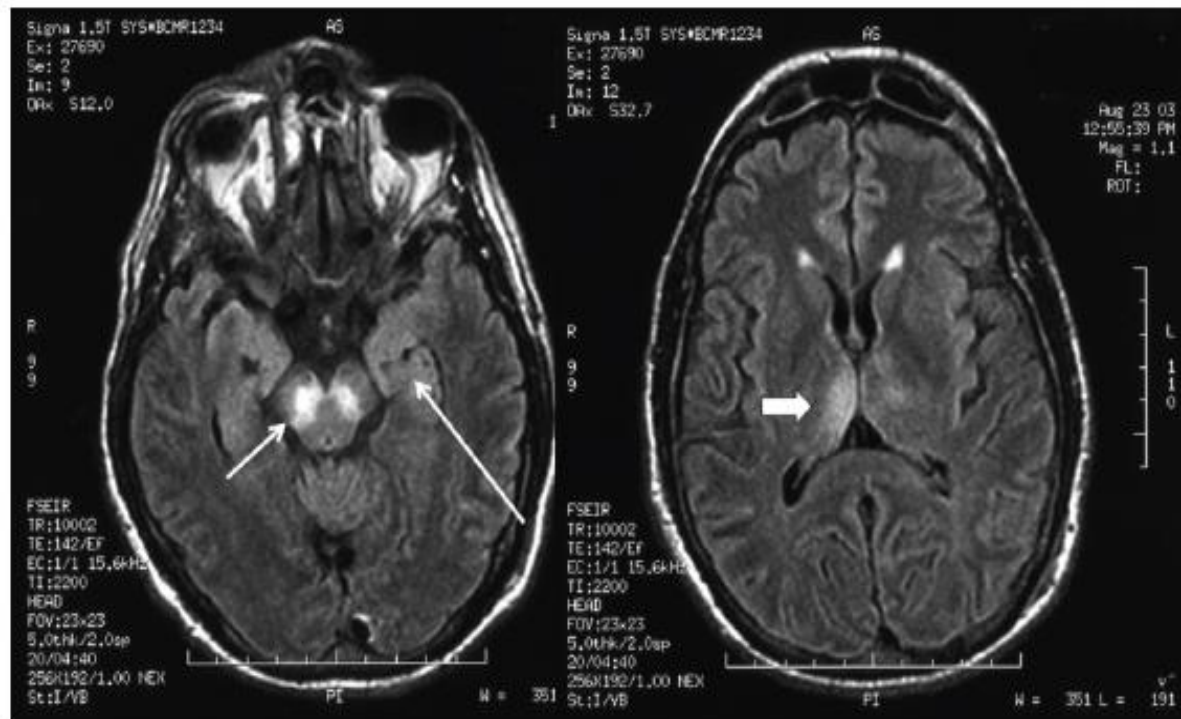
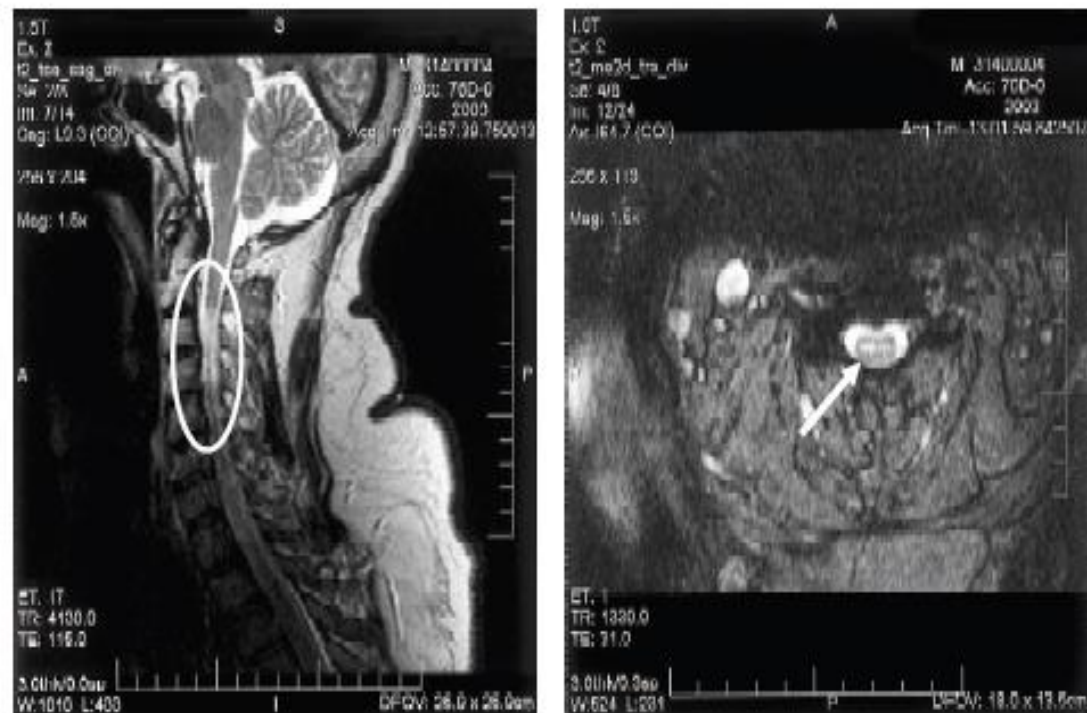
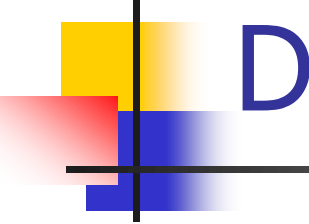


Figure 3. Sagittal (A) and axial (B) T2-weighted magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord of a patient with bilateral upper extremity paralysis and respiratory failure from West Nile poliomyelitis, displaying the increased signal in the anterior spinal cord (circle and arrow).





Diagnosi differenziale mielite

Table 1. Clinical and electrodiagnostic features of different types of weakness associated with West Nile virus infection.

Characteristic	West Nile Poliomyelitis	Guillain-Barré Syndrome	Fatigue-Related “Muscle Weakness”
<i>Timing of onset</i>	Acute phase of infection	One to eight weeks following acute infection	Acute infection
<i>Fever and leukocytosis</i>	Present	Absent	Present
<i>Weakness distribution</i>	Asymmetric; occasional monoplegia Absence of numbness, paresthesias or sensory loss; pain often present	Generally symmetric; proximal and distal muscles Painful distal paresthesias and sensory loss	Generalized, subjective, but neurologic examination normal
<i>Sensory symptoms</i>			Generally absent
<i>Bowel/bladder involvement</i>	Often present	Rare	Not present
<i>Concurrent encephalopathy</i>	Often present	Generally absent	May be seen with fever, meningitis or encephalitis
<i>CSF Profile</i>	Pleocytosis and elevated protein	No pleocytosis; elevated protein (albuminocytologic dissociation)	Pleocytosis and elevated protein in the setting of meningitis/encephalitis

Community-Acquired Meningitis in Older Adults: Clinical Features, Etiology, and Prognostic Factors

Amy Y. Wang, MPH¹, Jorge D. Machicado, MD¹, Nabil T. Khoury, MD¹, Susan H. Wootton, MD², Lucrecia Salazar, MD¹, and Rodrigo Hasbun, MD MPH.¹

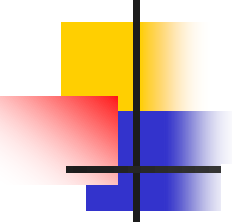
¹Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center in Houston

²Department of Pediatrics, University of Texas Health Science Center in Houston

TABLE 3

Etiologies and Adverse Clinical Outcomes (ACO) in 619 Patients with Community-Acquired Meningitis^a

Etiology ^b	< 65 (n = 565)		≥65 (n = 54)	
	No. (%) of patients	No. (%) of ACOs	No. (%) of patients	No. (%) of ACOs
Unknown ^{††}	385 (68.1)	12 (3.1)	22 (40.7)	8 (30.4)
Urgent treatable ^{††}	104 (18.4)	23 (22.1)	23 (42.6)	13 (56.5)
Bacterial meningitis ^{†c}	30	7	16	8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	44	5	0	0
Herpes simplex encephalitis	11	0	2	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	2	0	0
Varicella zoster virus	5	0	2	2
CNS lymphoma/carcinomatosis	2	2	1	1
Other ^d	7	1	2	0
Untreatable ^{††}	35 (6.2)	7 (20.0)	9 (16.7)	7 (77.8)
West Nile Virus	20	7	0	7
Enterovirus	11	0	0	0
St Louis encephalitis virus	3	0	0	0
Epstein-Barr virus	1	0	0	0
Non-urgent treatable [†]	41 (7.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes simplex meningitis	34	0	0	0
Acute HIV	3	0	0	0
Other ^e	4	0	0	0
Total	565 (100.0)	42 (7.4)	54 (100.0)	28 (51.9)

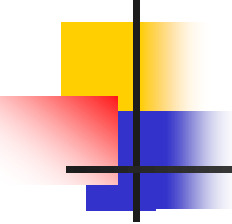


Durata della degenza

Table 3. Duration (days) of hospitalization of 52 West Nile virus neuroinvasive disease cases occurred in Emilia-Romagna, 2009–2015.

Type of hospital ward	No. of WNND cases	Mean duration of hospitalization (days)	Range (days)
Intensive care	4	32.8	7–73
Infectious and tropical diseases	29	13.2	2–55
Other hospital wards	33	29.5	1–184
Total	52	28.6	3–215

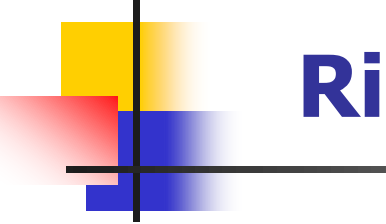
WNND: West Nile virus neuroinvasive disease



Le componenti che entrano in gioco

IMMUNOLOGY

Immune responses against WNV involve a complex interplay of innate immunity, humoral antibody production, and effects of CD4, CD8, natural killer (NK), and gamma-delta T-cells

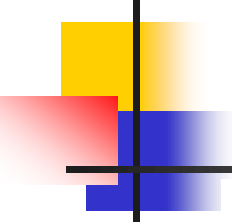


Risposta immune nei diversi ospiti

TABLE 1 | Summary of the host responses of the animal hosts of West Nile virus.

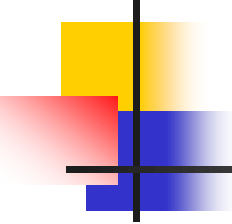
	Mosquito	Bird	Horse	Human
RNAi response	Yes	Unknown	Unknown	Not utilized
Interferon-mediated response	Possibly, using Vago	Unknown	Yes	Yes
Apoptosis	Yes	Unknown	Yes	Yes
OAS response	Absent	Yes	Yes	Yes
Passive immunity	Absent	Yes	Yes	Yes

Various classes of conserved host responses are noted if they are utilized in the response to WNV (yes), present in the host, but not utilized in the response to WNV (not utilized), or not present/undiscovered in the host (absent).



KEY POINTS

- WNV is the most important cause of epidemic encephalitis in the United States.
- Factors contributing to the development of WNV neuroinvasive disease include patient age and immune status as well as specific genetic determinants likely controlling innate and acquired immune responses to the virus.
- No specific therapy is currently available for WNV infection although several WNV vaccines have entered human phase I and II clinical trials and have been found to be well tolerated and immunogenic.



Una panacea

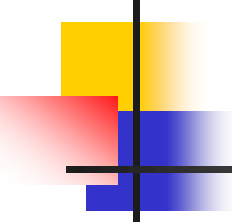


Antiviral Properties of the Natural Polyphenols Delphinidin and Epigallocatechin Gallate against the Flaviviruses West Nile Virus, Zika Virus, and Dengue Virus

Ángela Vázquez-Calvo¹, Nereida Jiménez de Oya¹, Miguel A. Martín-Acebes¹, Emilia García-Moruno² and Juan-Carlos Salz^{1*}

¹ Departamento de Biotecnología, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, Madrid, Spain,

² Centro di Ricerca Viticoltura Enologia (CREA-VE), Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria, Asti, Italy



Forme neuroinvasive da WNV

Conclusioni

- Insorgono in modo subdolo ed aspecifico;
- Interessano più frequentemente anziani con comorbidità multiple (ipertensione arteriosa, diabete mellito, encefalopatia a genesi mista, cardiopatia ischemica e/o aritmica cronica, neoplasia, patologia ematologica, immunodepressi ecc.);
- A volte ritardo diagnostico in rapporto al Reparto di ricovero per quadri clinici fuorvianti;



Forme neuroinvasive da WNV

Conclusioni II°

- Il quadro prevalente è quello di una meningite a liquor limpido o di un'encefalite, associato in % variabile a paralisi flaccida per coinvolgimento mielitico;
- Febbre elevata, stato confusionale, cefalea, anoressia, nausea, vomito, astenia e tremori costituiscono i principali sintomi d'esordio;
- La malattia presenta una mortalità elevata ;
- Postumi neurologici e deficit cognitivi importanti permangono anche a distanza dall'esordio del quadro clinico;



Conclusioni III°

- Non esiste una terapia antivirale specifica, anche se nuove opzioni per il trattamento di altri flavivirus fanno sperare in nuove possibilità a breve termine;
- Non è ancora disponibile un vaccino efficace, sebbene alcuni abbiano superato la fase sperimentale I e II e appaiano ben tollerati ed immunogeni;



Forme neuroinvasive da WNV

Conclusioni IV°

- La zona orientale del Po per le particolari condizioni epidemiologiche è da considerarsi ormai un'area endemica ;
- E' importante inserire l'infezione da West Nile virus nella diagnosi differenziale di tutte meningoencefaliti a liquor limpido e/o paralisi flaccida e/o poliradicoloneuropatie ; in particolare nel periodo maggio – ottobre, in rapporto alla ripresa della circolazione dei vettori implicati nella trasmissione.

West Nile Virus encephalitis in intensive care: a small mosquito, a tremendous danger

M. CAPUZZO ¹, D. CADORIN ¹, P. PERNA ¹, S. VITALI ¹,
M. LIBANORE ², L. CAVAZZINI ³, R. ALVISI ¹

¹University Section of Anaesthesiology and Intensive Care, Ferrara University Hospital, Ferrara, Italy; ²Unit of Infectious Diseases, Department of Medicine, Ferrara University Hospital, Ferrara, Italy; ³Department of Rehabilitation, San Giorgio Hospital, Ferrara University Hospital, Ferrara, Italy

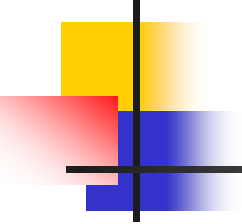
ABSTRACT

The authors describe two of three cases of West Nile virus (WNV) meningoencephalitis admitted to ICU in Ferrara (south of Po River) underlying the main common features. They focus on the difficulties in diagnosis, with key-points including seasonality (late summer in Italy), unspecific flu-like symptoms at the beginning, as hyperpyrexia, myalgia and asthenia, followed by neurological impairment, and use of steroids in the patient clinical history. Special attention is deserved to the poor outcome at both short and long term

Il dilemma

- West Nile Disease or
East Po Disease





Ringraziamenti

- Roberto Bicocchi
- Silvia Carradori
- Mario Pantaleoni
- Laura Sighinolfi
- Rosario Cultrera (Sezione Universitaria)
- Anastasio Grilli (Sezione Universitaria)
- Medici Specializzandi
- Tutta l' equipe infermieristica U.O.C.M.I