

Dr.ssa Laura Mancinelli (Università degli Studi di Trieste – referente Neuroinfettivologia gruppo SIgN)

Dr. Sergio Ferrari (Università di Verona - Coordinatore GdS Neuroinfettivologia SIN)

Encefaliti virali ed infezioni emergenti del Sistema Nervoso Centrale

Per encefalite si intende un processo infiammatorio del parenchima cerebrale determinato da un agente infettivo o da un meccanismo autoimmune post-infettivo, paraneoplastico o idiopatico. La gran parte delle encefaliti acute sono sostenute da un agente virale, mentre le infezioni batteriche, fungine e parassitarie sono cause meno frequenti di encefalite.

Encefaliti virali

Le encefaliti virali costituiscono un capitolo di patologia neurologica di estrema gravità, nella maggior parte dei casi ad esordio acuto, con compromissione delle funzioni cerebrali che le fanno considerare una delle principali emergenze in Neurologia. L'incidenza delle encefaliti virali acute varia, secondo i diversi studi, tra 3,5 a 7,4 casi su 100.000 abitanti per anno. Lo spettro dei virus in grado di infettare il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è assai vasto e comprende almeno un centinaio di virus, tra cui i più importanti sono: Herpes simplex virus, Varicella zoster virus, Enterovirus, West Nile virus, Tick Born encephalitis virus, Japanese virus ed Epstein-Barr virus. Il virus dell'encefalite giapponese è la causa principale di encefalite in molti paesi asiatici, mentre l'herpes simplex (HSV) nei paesi occidentali a maggior sviluppo.

Spesso i virus responsabili di encefalite sono comuni patogeni dell'uomo che, dopo la moltiplicazione in tessuti extranervosi raggiungono il SNC attraverso la via ematogena o con il trasporto assonale.

Presentazione clinica

Le encefaliti virali acute sono caratterizzate da febbre con cefalea e obnubilamento del sensorio, associate ad una serie di sintomi caratterizzanti che sono i disturbi di coscienza (confusione mentale, sopore e coma), crisi epilettiche, rigidità nucale, segni neurologici focali, disturbi del movimento e instabilità autonoma. In sintesi il quadro clinico delle encefaliti si può sintetizzare come l'insorgenza acuta di disturbi di coscienza complicati di segni di deficit neurologici focali e frequentemente associati a crisi epilettiche focali o generalizzate.

Tra gli esami di laboratorio è fondamentale l'esame del liquor che evidenzia un incremento delle cellule infiammatorie con variabile iperproteinorachia. La rachicentesi permette inoltre l'identificazione dell'agente virale mediante l'amplificazione di sequenze virali specifiche mediante PCR. La RMN evidenzia alterazioni di segnale che indicano eventuali aree necrotiche, edema o emorragie. La distribuzione delle lesioni può contribuire a suggerire la diagnosi di natura, in quanto i diversi virus presentano pattern specifici di localizzazione nel SNC correlati al tropismo del singolo virus per specifiche aree cerebrali. L'elettroencefalogramma può mostrare alterazioni focali o diffuse con rallentamenti del ritmo di fondo e presenza di parossismi irritativi.

I criteri diagnostici di encefalite maggiormente in uso sono definiti nell'articolo di Venkesartan et al. 2013 (TAB. 1).

TAB. 1. Criteri diagnostici di encefalite infettiva
1 - Criterio maggiore (mandatorio)
Alterato stato mentale (ridotto livello di coscienza, letargia o alterazioni del comportamento) ≥ 24 h in assenza di altre cause identificate
2 - Criteri minori (criterio maggiore +2 minori = possibile encefalite; criterio maggiore + 3 minori = probabile encefalite)
a) Febbre > 38°C entro (prima o dopo) 72 ore dalla presentazione clinica b) Crisi generalizzate o focali non attribuibili ad epilessia preesistente c) Segni neurologici focali di recente insorgenza d) Pleiocitosi: LCS con ≥ 5 leucociti/mm³ e) Anomalie RMN suggestive di encefalite sia di nuova insorgenza rispetto a studi precedenti, sia ad esordio acuto f) Alterazioni EEG suggestive di encefalite e non attribuibili ad altre cause

In seguito ai lavori scientifici del *California Encephalitis Project* che hanno riesaminato i liquor di pazienti con encefalite di sospetta origine virale nel quale l'agente patogeno non era stato identificato, i ricercatori hanno determinato la presenza di anticorpi anti-NMDAR (recettore neuronale) in un gruppo di donne giovani nelle quali la sintomatologia era ben definita (Gable et al.).

Infezioni emergenti del SNC

Negli ultimi anni l'incremento dei focolai di encefaliti trasmesse da artropodi ha destato una crescente preoccupazione. Gli artropodi, come zecche, zanzare e acari, possono fungere da vettori di virus. Tali virus sono chiamati arbovirus e il coinvolgimento neurologico può essere comunemente osservato nelle infezioni causate da arbovirus come il virus dell'encefalite giapponese (JEV) in Asia, il virus Zika soprattutto in Sud America, il virus dell'encefalite da zecche (TBE) e il West Nile virus (WNV) in Europa.

Tratteremo di seguito alcune encefaliti virali emergenti in Italia in particolare di TBE ed encefalite da virus West Nile (WNV); inoltre data la rilevanza clinica e la prevalenza, verrà trattata nel seguente panel delle encefaliti la Neuroborreliosi.

Tick borne encephalitis (TBE)

Introduzione

L'encefalite da morso di zecca (TBE) è causata da un virus (TBEV), appartenente al genere *Flavivirus*, che rappresenta un agente eziologico di encefaliti virali in espansione geografica, soprattutto in Europa e in alcune regioni dell'Asia. La neuro-TBE costituisce una manifestazione severa e potenzialmente invalidante dell'infezione da TBEV, con implicazioni neurologiche significative.

Incidenza ed Epidemiologia

La TBE è endemica in oltre 30 paesi europei e asiatici. Le aree ad alta incidenza includono l'Austria, la Repubblica Ceca, la Svizzera, la Germania meridionale e l'area baltica. Secondo l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), l'incidenza media europea è di circa 0,4 casi per 100.000 abitanti, ma può superare i 10/100.000 in alcune aree iperendemiche. L'Italia è classificata come paese a bassa incidenza ma in costante e progressivo aumento. Nel 2023, l'Italia ha registrato 48 casi autoctoni di TBE, concentrati principalmente nel Nord-Est, in particolare nelle province autonome di Trento e Bolzano, e nelle regioni del Veneto e Friuli-Venezia Giulia. Fino a novembre 2024, sono stati segnalati 48 casi autoctoni di TBE in Italia, con la maggior parte dei casi concentrati nel Nord-Est. La Lombardia continua a essere monitorata attentamente, dato il riscontro di casi umani e animali nel 2023.

Quadro Clinico

La TBE presenta una classica evoluzione bifasica nel 70-90% dei casi sintomatici, che comprende una fase iniziale viremica (5-7 giorni) con sintomi simil-influenzali (febbre, astenia, cefalea) e successivamente una fase neurologica (dopo un intervallo libero di 1-20 giorni) con coinvolgimento del sistema nervoso centrale con manifestazioni di:

- **Meningite asettica** (più comune nei bambini)
- **Encefalite o meningoencefalite**
- **Mielite** e sindromi radicolari, spesso con paralisi flaccida simil-poliomielitica
- **Atassia cerebellare, disturbi del movimento, crisi epilettiche** nei casi gravi

Le complicanze a lungo termine sono frequenti, con deficit motori permanenti, disturbi cognitivi, sindrome post-encefalitica.

Diagnostica

La diagnosi di TBE si basa sull'integrazione tra dati clinici, laboratoristici e anamnestici. Tra gli esami sierologici sono inclusi il rilevamento di IgM e IgG anti-TBEV nel siero e nel liquido cerebrospinale (CSF). Le IgM specifiche sono spesso rilevabili già all'inizio della fase neurologica. L'analisi del liquor cefalorachidiano generalmente presenta pleiocitosi linfocitaria, iperproteinorachia, glicorrachia normale o lievemente ridotta. Nella fase viremica sono utili le RT-PCR, ma raramente è positiva nella fase neurologica.

Al neuroimaging con RM si possono evidenziare alterazioni a carico di talamo, gangli della base, tronco encefalico e midollo spinale, tuttavia spesso l'imaging può anche risultare normale. Inoltre a completamento, nella pratica clinica ed in fase conclamata, è utile l'EEG che può mostrare rallentamento generalizzato o alterazioni focali e parossistiche.

Terapia e Gestione

Ad oggi non esiste una terapia antivirale specifica per la TBE. Il trattamento è sintomatico e di supporto con gestione delle complicanze neurologiche acute (antiepilettici, corticosteroidi in casi selezionati), monitoraggio in terapia intensiva per le forme gravi e riabilitazione neuromotoria intensiva per i pazienti con deficit persistenti.

La vaccinazione rappresenta la migliore strategia preventiva nelle aree a rischio. I vaccini disponibili (FSME-IMMUN, Encepur) sono efficaci (>95%) e raccomandati in tutte le aree

endemiche, anche per i viaggiatori. In Italia, la vaccinazione è raccomandata nelle aree a rischio per residenti e lavoratori forestali.

Conclusione

La neuro-TBE rappresenta una causa emergente di encefalite virale anche in Italia, con quadri clinici potenzialmente gravi. La consapevolezza tra i neurologi è fondamentale per un riconoscimento precoce, una diagnosi accurata e una gestione efficace. L'identificazione dei casi sospetti, soprattutto in contesto epidemiologico favorevole, deve essere immediata. La prevenzione tramite vaccinazione rimane lo strumento più efficace per ridurre incidenza e complicanze.

Infezione da Virus West Nile

Introduzione

Il virus West Nile (WNV), un *Flavivirus* a trasmissione zoonotica, rappresenta una causa emergente e crescente di encefalite virale anche in Europa e in Italia. La neuroinvasività del virus è responsabile di una varietà di manifestazioni neurologiche, spesso severe e invalidanti, che richiedono un elevato livello di attenzione da parte del neurologo clinico.

Epidemiologia e Incidenza

Il WNV è trasmesso principalmente dalla zanzara *Culex*, mentre gli uccelli migratori sono serbatoi naturali. Sebbene l'infezione sia frequentemente asintomatica (80%) o lievemente febbrile, circa 1 su 150 casi sviluppa neuroinvasività. Negli ultimi anni, l'Europa ha registrato un aumento significativo dei casi di neuroinfezione da WNV, con focolai importanti in Grecia, Serbia, Ungheria, Romania e Italia. In Italia, il virus è endemico in diverse regioni della Pianura Padana (Emilia-Romagna, Veneto, Lombardia), ma l'area a rischio si sta progressivamente espandendo. Nel 2022, l'Italia ha riportato più di 570 casi totali di infezione da WNV, di cui circa 50% con coinvolgimento neurologico, secondo l'Istituto Superiore di Sanità. Secondo l'ECDC, al 22 novembre 2023 l'Italia ha registrato 329 casi umani di infezione da WNV, il numero più alto in Europa per quell'anno, ed ha colpito prevalentemente le regioni del Nord Italia, in particolare l'Emilia-Romagna, il Veneto, la Lombardia e il Piemonte. Si è osservato un aumento significativo dei casi anche in regioni del Sud, come la Puglia, dove nel 2023 sono stati segnalati i primi casi autoctoni.

Nel 2024, l'Italia ha continuato a essere uno dei paesi europei più colpiti dal WNV, secondo i dati dell'ECDC aggiornati al 4 dicembre 2024, sono stati segnalati 1.436 casi umani autoctoni di infezione da WNV in 19 paesi europei, con l'Italia tra i paesi più colpiti. Tra maggio e settembre 2024, l'Italia ha registrato un aumento significativo dei casi, con 382 infezioni confermate e 16 decessi. Le regioni più colpite sono state il Veneto (7 morti), il Piemonte, l'Emilia-Romagna, la Lombardia, il Friuli Venezia Giulia, la Calabria e la Puglia. Molti dei casi hanno presentato forme neuroinvasive, come encefalite o meningite, in particolare in Emilia-Romagna, dove si sono registrati 131 casi con sintomi neurologici.

Quadro Clinico Neurologico

La West Nile Neuroinvasive Disease (WNND) rappresenta la forma clinicamente più rilevante per il neurologo. Le manifestazioni comprendono:

- **Meningite asettica:** più frequente nei giovani adulti
- **Encefalite:** spesso in anziani o immunocompromessi, con letargia, disorientamento, tremori, mioclono, disturbi del movimento, crisi epilettiche
- **Mielite acuta:** simile alla poliomielite, con paralisi flaccida acuta asimmetrica, spesso rapidamente progressiva e non sensitiva
- **Sindrome di Guillain-Barré-like:** meno comune, con polineuropatia ascendente
- **Atassia cerebellare, neurite ottica, disfunzioni autonome:** descritte in casi isolati.

La mortalità nella WNND varia dal 10 al 20% nei pazienti ospedalizzati. I deficit neurologici residui sono comuni, in particolare nelle forme con mielite, con recupero spesso incompleto.

Diagnosi

La diagnosi della WNND si basa sull'integrazione di segni clinici neurologici e conferma virologica. Come principale strumento diagnostico si utilizza la sierologia (ELISA IgM/IgG), dove le IgM specifiche nel siero e nel liquor sono indicative, ma persistono per mesi. La PCR per WNV-RNA ha bassa sensibilità nel CSF nella fase neuroinvasiva, per la fugace presenza del WNV nei liquidi biologici, ma risulta utile in fase viremica (sangue/urine). All'analisi del liquor si riscontrano pleiocitosi linfocitaria, iperproteinorrachia, normoglicorrachia.

Sono utili studi di imaging con RM encefalo e midollo spinale, che possono mostrare iperintensità in T2/FLAIR a livello del talamo, gangli della base, tronco encefalico, midollo anteriore (nelle forme mielitiche). Utile inoltre monitoraggio EEG, che talora mostra alterazioni aspecifiche, con rallentamento diffuso o crisi epilettiformi.

Terapia e Gestione

Non esiste una terapia antivirale specifica approvata per il WNV, ma la gestione si basa su supporto intensivo nei casi gravi, gestione delle crisi epilettiche, monitoraggio respiratorio e autonomo. I corticosteroidi sono usati in casi selezionati, ma l'efficacia non è dimostrata. Anche le immunoglobuline o la plasmaferesi sono stati sperimentati in casi di WNND con sospetto coinvolgimento autoimmune secondario, senza evidenze significative. Risulta fondamentale la riabilitazione neurologica precoce e intensiva, specialmente nelle forme con mielite o encefalite con sequele motorie e cognitive. Non esiste un vaccino approvato per uso umano in Europa. La prevenzione è basata su sorveglianza entomologica, riduzione dell'esposizione alle zanzare e screening delle donazioni di sangue nelle aree endemiche.

Conclusione

Le complicanze neurologiche del WNV rappresentano una sfida crescente per la neurologia clinica, con un'elevata variabilità fenotipica e un rischio significativo di disabilità residua. Il riconoscimento tempestivo dei quadri clinici tipici, soprattutto durante l'estate-autunno in aree endemiche, è cruciale per una gestione efficace e per prevenire esiti sfavorevoli. È necessario aumentare la sorveglianza e la consapevolezza clinica anche in Italia, alla luce della crescente diffusione del virus.

Neuroborreliosi

Introduzione

La neuroborreliosi rappresenta una delle manifestazioni più gravi e complesse della malattia di Lyme, causata da spirochete del complesso *Borrelia burgdorferi*, trasmesse all'uomo principalmente attraverso la puntura di zecche del genere *Ixodes*. In Europa, le manifestazioni neurologiche si osservano nel 10-15% dei pazienti infetti, in particolare in

Italia, la malattia è endemica in diverse regioni, con un'incidenza crescente negli ultimi anni.

Incidenza ed Epidemiologia

La neuroborreliosi è più comune in Europa centrale e settentrionale, dove la prevalenza della malattia di Lyme è maggiore. In particolare l'incidenza stimata è di 3–8 casi su 100.000 abitanti/anno, ma varia a seconda della zona geografica e della sorveglianza. L'agente prevalente in Europa è *Borrelia garinii*, più neurotrofo rispetto a *B. burgdorferi*, dominante in Nord America. Vi è un picco stagionale tra maggio e ottobre. Bambini e adulti di mezza età sono i gruppi più colpiti.

In Italia, tra il 1992 e il 1998, sono stati registrati circa un migliaio di casi, con una maggiore incidenza nelle regioni del Nord-Est, come Friuli Venezia Giulia, Veneto, Trentino-Alto Adige, Liguria ed Emilia-Romagna. Uno studio più recente, condotto tra il 2010 e il 2022, ha identificato 1.260 casi in otto centri italiani, con il 87% dei casi nel Nord Italia, confermando la maggiore incidenza nelle regioni settentrionali. Tuttavia, l'incidenza reale potrebbe essere sottostimata, poiché molte diagnosi si basano su criteri clinici e non vengono sempre confermate in laboratorio.

Quadro Clinico

Il coinvolgimento neurologico può essere acuto, subacuto o cronico. I sintomi possono essere aspecifici e includere cefalea intensa, disturbi dell'attenzione e della memoria, alterazioni dell'umore e della personalità, rendendo la diagnosi clinica particolarmente complessa. Il coinvolgimento neurologico viene classificato in:

1) Forma Acuta o Subacuta (Neuroborreliosi precoce)

- **Meningite linfocitaria:** cefalea, febbre, rigidità nucale.
- **Radicoloneurite dolorosa** (di tipo Garin-Bujadoux-Bannwarth): dolore neuropatico radicolare, spesso notturno, con debolezza motoria associata.
- **Paralisi del nervo facciale:** monolaterale o bilaterale (caratteristica nei bambini).
- **Altro:** neurite ottica, neurite cranica multipla.

2) Forma Cronica (Neuroborreliosi tardiva)

- **Encefalomielite cronica progressiva:** molto rara, con demenza, atassia, disturbi sfinterici e segni piramidali.
- **Polineuropatia sensitiva simmetrica:** associata a acrodermatite cronica atrofica.

Diagnostica

La diagnosi di neuroborreliosi si basa su una combinazione di criteri clinici, sierologici e liquorali. I test sierologici (ELISA di screening per anticorpi anti-*Borrelia*, seguito da Western blot per conferma) sono utili, ma possono dare risultati falsi negativi nelle fasi iniziali dell'infezione. Le IgM compaiono generalmente entro 3-4 settimane, le IgG entro 6-8 settimane. L'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) è fondamentale per rilevare la pleiocitosi linfocitaria (50–500 cellule/mm³), iperproteinorachia moderata e la sintesi intratecale di anticorpi specifici contro *Borrelia* (indice di Goldmann-Witmer liquor/siero >1,5). La PCR per *Borrelia* nel CSF ha una sensibilità limitata (10-30%), ma alta specificità. Inoltre come marcatore precoce promettente, utile nei primi stadi, sono stati identificati elevati livelli della chemochina CXCL13 nel liquor.

L'imaging cerebrale, come la risonanza magnetica (MRI) e la SPECT, può mostrare anomalie non specifiche, come lesioni puntiformi della sostanza bianca o ipoperfusione cerebrale, che possono supportare la diagnosi in presenza di sintomi neurologici. Tali esami sono inoltre necessari per esclusione di diagnosi alternative. Può essere utile anche lo studio EMG o studio della conduzione nervosa nei quadri di radicolopatia o di polineuropatia.

Secondo l'EFNS (*European Federation of Neurological Societies*), la diagnosi è definita in presenza di: sintomi neurologici compatibili con neuroborreliosi, pleiocitosi mononucleata liquorale (>5 cell/microlitro), produzione intratecale di anticorpi specifici anti-*Borrelia*. La diagnosi è più complessa nei casi tardivi o paucisintomatici e richiede un approccio integrato.

Terapia

La terapia si basa su antibiotici ad elevata penetrazione nel sistema nervoso centrale, con scelta e durata dipendenti dalla forma clinica (precoce vs tardiva, SNC vs SNP). Secondo le Linee guida internazionali (*IDSA*, *ESCMID*) e italiane (*ISS*) per:

- **Neuroborreliosi precoce o periferica:** Doxiciclina orale 100 mg x 2/die per 14–21 giorni, in alternativa amoxicillina o cefuroxime-axetil.
- **Neuroborreliosi con coinvolgimento del SNC:** Ceftriaxone EV 2 g/die per 14–28 giorni, in alternativa cefotaxime o penicillina G EV.

• **Neuroborreliosi tardiva (encefalomielite, encefalopatia, polineuropatia cronica)**: Stesse indicazioni del coinvolgimento centrale, ma durata generalmente di 21–28 giorni, in base alla gravità clinica.

La risposta clinica può essere lenta, soprattutto nei casi tardivi. La persistenza dei sintomi dopo il trattamento (*Post-treatment Lyme disease syndrome*) non indica necessità di ulteriore antibiotico, ma una gestione sintomatica (neuromodulatori, supporto cognitivo, fisioterapia). Non vi è evidenza di beneficio per trattamenti più lunghi di 21 giorni. Inoltre i corticosteroidi non sono raccomandati di routine, ma possono essere usati nei casi con edema importante o infiammazione marcata.

Conclusioni

La neuroborreliosi è una condizione neurologica trattabile, ma la diagnosi può essere complessa. La prognosi è generalmente favorevole con trattamento adeguato, soprattutto nelle forme precoci. La risoluzione dei sintomi può richiedere mesi e i pazienti con manifestazioni tardive o del SNC possono avere sequele neurologiche permanenti. Nei casi cronici è utile un follow-up neurologico prolungato con valutazione neuropsicologica, EMG o risonanze seriate.

Conclusioni generali

Come abbiamo sottolineato le infezioni del SNC, in particolare le infezioni emergenti trasmesse da zecche, da zanzare ed acari, sono in costante incremento, pertanto è necessario implementare un approccio multidisciplinare alle infezioni che coinvolga il neurologo, l'infettivologo e il microbiologo nell'approccio diagnostico e terapeutico oltre che nelle misure di prevenzione. Riteniamo che a tale scopo sia auspicabile la costituzione di tavoli multidisciplinari a livello regionale e nazionale che favoriscano la diffusione delle conoscenze scientifiche trasversalmente tra le diverse specialità mediche e possano migliorare e diffondere anche linee guida di prevenzione indirizzate alla popolazione.

Bibliografia essenziale

- 1) Alam AM, Easton A, Nicholson TR, Irani SR, Davies NWS, Solomon T, Michael BD. Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgrad Med J.* 2023 Jul 21;99(1174):815-825.
- 2) Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(7):899-904.
- 3) Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:835–844.
- 4) Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drebot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013 Oct;57(8):1114-28.

TBE

- 1) Kunze U, et al. Tick-borne encephalitis—an underestimated risk. *Euro Surveill.* 2020;25(24):2000096.
- 2) Růžek D, et al. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis.* 2019;31:101467.
- 3) ECDC. Tick-borne encephalitis - Annual epidemiological report. 2023.
- 4) Italia. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza TBE - Bollettino 2022.
- 5) Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases.* 2015;3(5):430–441.
- 6) Heinz FX, Stiasny K. Tick-borne encephalitis: a vaccine preventable disease. *Microbes Infect.* 2021;23(3):104779.

WNV

- 1) Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses.* 2014;6(2):606–623.
- 2) Barzon L, et al. West Nile virus: epidemiology and clinical features of an emerging zoonosis in Europe. *Microbes Infect.* 2013;15(6-7): 541–547.
- 3) ECDC. West Nile virus infection – Annual Epidemiological Report. 2023.
- 4) Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza WNV, bollettino 2022.
- 5) Petersen LR, et al. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013;310(3):308–315.
- 6) Lindsey NP, et al. Neurologic disease caused by West Nile virus: a case series. *Ann Neurol.* 2012;72(2): 344–352.

Borrelia

- 1) Epicentro - Istituto Superiore di Sanità. *Borreliosi di Lyme.*
- 2) Osservatorio Malattie Rare. *Malattia di Lyme: pubblicata la versione italiana delle linee guida NICE.*
- 3) Mygland, A., et al. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology*, 17(1), 8–16.
- 4) Halperin, J. J., et al. (2022). Lyme neuroborreliosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurologic Clinics*, 40(2), 345–357.
- 5) Cimmino MA, Fumarola D, Sambri V, Accardo S. The epidemiology of Lyme borreliosis in Italy. *Microbiologica.* 1992 Oct;15(4):419-24. PMID: 1435355.
- 6) Zanzani SA, Rimoldi SG, Manfredi M, et al. Lyme borreliosis incidence in Lombardy, Italy (2000-2015): Spatiotemporal analysis and environmental risk factors. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019 Oct;10(6):101257. doi:10.1016/j.ttbdis.2019.07.001. PMID: 31285164.
- 7) Agosta F, Rocca MA, Benedetti B, et al. MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Apr;27(4):892-4. PMID: 16611786.
- 8) Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW. Cytokine CXCL13—a possible early CSF marker for neuroborreliosis. *Nervenarzt.* 2006 Apr;77(4):470-3. PMID: 16552570.

- 9) Cimmino MA. Occurrence of Lyme disease infection in a non-endemic area in Italy. *J Infect.* 2018 Jun;76(6):563-564. doi:10.1016/j.jinf.2018.03.004. PMID: 29600690.