

# Infezione da West Nile Virus

## Inquadramento clinico-diagnostico, indicazioni terapeutiche e prevenzione

FRANCESCA ORSI<sup>1</sup>, GIULIA BINI<sup>1</sup>, GIAMPIERO I. BARONCELLI<sup>2</sup>, ALICE BONUCCELLI<sup>2</sup>, DIEGO PERONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, <sup>2</sup>UO Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

L'infezione da West Nile Virus appartiene a quelle che sono chiamate arbovirosi, che sono zoonosi causate da virus trasmessi da vettori artropodi, come ad esempio alcune zanzare (vedi pag. 260). Il pediatra, a fronte dei casi registrati nel 2023 che sembrano essere in aumento anche nelle nostre latitudini (in particolare in alcune Regioni che hanno sviluppato adeguati sistemi di sorveglianza), dovrebbe considerarla come possibile diagnosi differenziale nei bambini febbrili con associate manifestazioni neurologiche. L'articolo, a partire da 3 casi clinici, riporta gli elementi clinici di sospetto e gli strumenti utili per la diagnosi e la corretta gestione.

Il virus del Nilo Occidentale (*West Nile Virus*, WNV) è un virus a RNA appartenente alla famiglia dei Flaviviridae<sup>1</sup>. In natura il ciclo primario del virus è mantenuto dagli uccelli selvatici e dalle zanzare (principalmente del genere *Culex*) che, tramite puntura, possono trasmettere l'infezione all'uomo come ospite accidentale<sup>2</sup> (Figura 1). Altre vie di trasmissione possibili, seppur più rare, sono rappresentate dalla trasfusione di sangue e dal trapianto di organi. Il rischio di infezione da trapianto, comunque, è significativamente ridotto dopo un accurato screening dei donatori. Infine, nelle aree a maggiore diffusione virale, l'infezione congenita e l'allattamento materno possono essere fonti di trasmissione.

Generalmente la patologia si manifesta con l'insorgenza di focolai nel periodo compreso tra l'estate e l'autunno inoltrato. La maggior parte delle infezioni da WNV sono asintomatiche; nel 20% dei casi si presentano come malattie febbrili autolimitanti (*West Nile Fever*, WNF), mentre nell'1% dei casi si manifestano come malattie neuroinvasive (*West Nile Neuroinvasive Disease*, WNND), caratterizzate da meningite, encefalite o paralisi flaccida acuta<sup>3</sup>.

Nel presente lavoro vengono descritti 3 casi di infezione da WNND osservati tra novembre 2022 e feb-

### WEST NILE VIRUS INFECTION IN CHILDREN: CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA, THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS AND PREVENTION

(*Medico e Bambino* 2024;43(4):233-237. doi: 10.53126/MEB43233)

#### Key words

West Nile, West Nile disease, Treatment, Prevention

#### Summary

West Nile Virus infection in children may usually occur as a self-limiting febrile illness or rarely as a neuroinvasive disease with possible late neurological sequelae. Therefore, the paediatrician should take into consideration this condition in febrile children who also showed neurological signs or symptoms. Early recognition of the disease and its appropriate management may result in a favourable prognosis.

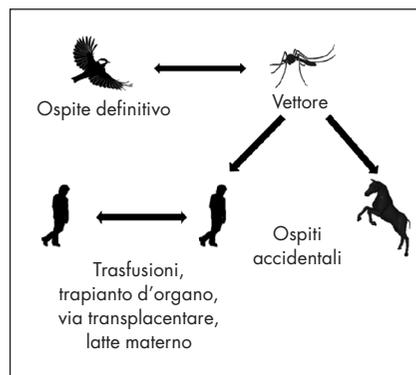


Figura 1. Ciclo di trasmissione del West Nile virus.

braio 2023 presso la Pediatria dell'AOU pisana e viene riportata una revisione sulle caratteristiche della patologia che possono essere utili per un corretto inquadramento clinico di questi pazienti.

### CASI CLINICI

#### Caso 1

Bambina di 2 anni caucasica, condotta presso il Pronto Soccorso (PS) pediatrico per febbre elevata (40 °C) da 9 giorni, poco responsiva al paracetamolo. I genitori riferivano che la figlia risultava particolarmente astenica, poco reattiva e molto irritabile. Nei primi giorni di degenza ha avuto un peggioramento delle condizioni generali: appariva soporosa e poco responsiva agli stimoli. Veniva eseguita TC cranio, che risultava negativa per lesioni focali, ed EEG, che mostrava un tracciato di base rallentato per l'età. Nel sospetto di una forma di encefalite, la paziente veniva sottoposta a rachicentesi e terapia con ceftriaxone e aciclovir ev. All'esame chi-

mico-fisico il liquor appariva limpido con glicorrachia e protidorrachia nella norma; il liquor risultava negativo anche per i principali batteri e virus neurotropi. Tra le varie indagini sierologiche eseguite, è emersa la positività delle IgM per WNV, confermata in un secondo prelievo eseguito quattro giorni dopo. La bambina è stata sottoposta successivamente a RM dell'encefalo che non rilevava alterazioni patologiche.

Sulla base dei risultati di laboratorio e degli esami strumentali veniva quindi posta diagnosi di probabile encefalite da WNV. È stata iniziata terapia corticosteroidica (desametasone 0,1 mg/kg/dose) per un totale di 14 giorni, che si associava a un rapido miglioramento delle condizioni generali e del sensorio, fino alla completa risoluzione del quadro clinico. Ai successivi controlli clinici la bambina non ha riportato alcuna sequela neurologica e il tracciato EEG si è normalizzato.

### Caso 2

Bambina caucasica di 22 mesi. Febbre elevata (40 °C) da 4 giorni associata a instabilità della marcia, sopore e scarsa reattività. Aveva presentato inoltre distonie ai 4 arti associate a mioclonie localizzate soprattutto all'emilato sinistro della durata di circa 10 secondi. Nel sospetto di meningo-encefalite iniziava terapia antibiotica e antivirale ev.

Presentava positività delle IgM per WNV. L'analisi del liquor e la RM dell'encefalo risultavano nella norma. La registrazione video-EEG prolungata rilevava la presenza di anomalie lente in regioni temporo-centrali in tracciato diffusamente rallentato. Ha continuato la terapia iniziata all'ingresso e dal secondo giorno di ricovero ha mostrato una progressiva e completa risoluzione del quadro generale e neurologico. Anche le manifestazioni motorie si sono risolte spontaneamente.

### Caso 3

Bambina caucasica di 6 anni, affetta da sindrome di White-Sutton in terapia antiepilettica con acido valproico

ed etosuccimide con controllo solo parziale delle crisi. Veniva condotta presso il PS pediatrico per il significativo incremento, dopo un paio di giorni di febbre elevata (39 °C), della frequenza delle crisi (revulsione dei globi oculari, ipertono degli arti superiori e restringimento dello stato di coscienza della durata di pochi secondi). Alle crisi si associava sopore e marcata riduzione dell'introito alimentare. Veniva eseguita una registrazione EEG che mostrava anomalie elettriche focali aspecifiche nelle regioni fronto-temporali come rilevato in valutazioni EEG precedenti, ma su un tracciato di base diffusamente rallentato. Tra i vari esami ematici eseguiti durante il ricovero veniva evidenziata la positività per le IgM e le IgG di WNV. Durante il ricovero la bambina ha mostrato un progressivo miglioramento clinico associato alla riduzione degli episodi critici dopo un lieve incremento della terapia antiepilettica di base. La valutazione EEG, eseguita dopo 5 giorni dalla precedente, mostrava un'attività di base sensibilmente migliorata. Durante la degenza è stata sottoposta a terapia di supporto oltre alla rimodulazione della terapia antiepilettica. Ha proseguito il follow-up senza il riscontro di alterazioni strutturate sul suo quadro neurologico di base.

### Commenti sui tre casi descritti

Tutti e tre i casi presentavano febbre elevata persistente associata a sintomi neurologici. L'osservazione clinica prolungata con il monitoraggio della sintomatologia neurologica e l'esecuzione di indagini biochimiche, sierologiche e strumentali si sono dimostrate criteri importanti per la diagnosi. All'esordio e durante la degenza, nessuno dei tre pazienti presentava segni o sintomi peculiari per la diagnosi e tutti hanno mostrato un recupero completo delle alterazioni neurologiche che avevano caratterizzato il quadro clinico.

Pertanto, L'infezione da WNV dovrebbe essere tenuta in considerazione nei pazienti che presentano una sintomatologia febbrile con associate manifestazioni neurologiche.

## EPIDEMIOLOGIA

La malattia da WNV colpisce principalmente soggetti anziani e giovani adulti, ma talvolta possono essere interessati anche i bambini, in cui il rischio di sviluppare una patologia neurologica invasiva è comunque minore<sup>3</sup>.

La maggior parte dei dati epidemiologici proviene dagli Stati Uniti, dove dopo la prima identificazione del virus nel 1999 a New York, si sono verificati grandi focolai che hanno coinvolto migliaia di persone in tutto il Nord America<sup>4</sup>. In Europa i dati relativi all'infezione sono ancora scarsi, in particolare per quanto riguarda l'età pediatrica, per la quale manca una rete di segnalazione adeguata e molti casi rimangono probabilmente non diagnosticati<sup>4,5</sup>.

Secondo i dati della sorveglianza epidemiologica, in Italia da maggio 2023 fino all'inizio di ottobre dello stesso anno sono stati segnalati 298 casi confermati di infezione da West Nile Virus, 172 dei quali si sono manifestati nella forma neuroinvasiva. Tutti i casi sono autoctoni (tranne due casi importati da altri Paesi europei) e 65 sono stati identificati in donatori di sangue. Delle forme neuroinvasive, nessun caso si è manifestato sotto i 14 anni, mentre 7 casi si sono verificati nella fascia di età tra i 15 e i 44 anni<sup>6</sup>. In generale, l'infezione da WNV è da considerarsi un evento raro nei bambini; tuttavia, è importante prendere in considerazione tale patologia nei pazienti che mostrano segni clinici neurologici in presenza di dati epidemiologici compatibili.

## ASPETTI CLINICI

Dopo l'inoculazione attraverso la puntura di zanzara il WNV infetta le cellule dendritiche "residenti" a livello della cute - le cellule di Langerhans - le quali migrano verso i linfonodi drenanti, dai quali il virus poi diffonde nel circolo ematico per raggiungere successivamente gli organi viscerali, incluso il sistema nervoso centrale (SNC)<sup>7</sup>.

Nei bambini la sintomatologia è generalmente più lieve rispetto alla po-

polazione adulta e anziana, anche se nell'1% dei casi l'infezione può manifestarsi come malattia neuroinvasiva. I bambini immunocompromessi sembrano avere un rischio più elevato di sviluppare una patologia severa.

Dopo un periodo di incubazione di 2-15, giorni l'infezione si presenta con segni e sintomi aspecifici, simil-influenzali (WNF), caratterizzati da febbre alta, mialgie, cefalea e astenia. Nel 50% dei casi può comparire un *rash* cutaneo maculo-papulare che coinvolge il tronco, il dorso e gli arti e che generalmente perdura per circa 1 settimana. Più raramente, compaiono sintomi gastrointestinali quali vomito o diarrea, linfadenopatia e orchite (in particolare negli adulti)<sup>8</sup>.

La forma WNND può presentarsi come encefalite, meningite o paralisi flaccida con diversi gradi di severità<sup>7</sup>. La meningite è più frequentemente descritta nei bambini e si manifesta con comparsa improvvisa di febbre e cefalea, spesso associata a vomito, *rash* cutaneo, astenia e può essere presente rigidità nucale<sup>9</sup>. L'encefalite si presenta con febbre o febricola, cefalea, sintomi gastrointestinali, mialgie, *rash* cutaneo, palpitazioni, episodi critici, confusione e alterazione dello stato mentale, letargia, fotofobia, atassia e disfasia; la sintomatologia può simulare un'encefalite da herpes virus. Inoltre, possono associarsi disturbi del movimento come miocloni, tremori e parkinsonismo, secondari al frequente coinvolgimento dei gangli della base.

La paralisi flaccida da WNV è stata descritta in circa l'1% dei bambini con WNND e può manifestarsi in assenza di interessamento clinico del SNC. Si tratta di una paralisi rapida, progressiva e asimmetrica che può essere preceduta da dolore a carico delle estremità coinvolte<sup>8</sup>; la sintomatologia è determinata dall'invasione da parte del virus delle cellule del corno anteriore del midollo spinale.

Altre manifestazioni cliniche riportate negli adulti includono: epatite, pancreatite, miocardite, aritmie cardiache, raddomiolisi, orchite e coinvolgimento oculare con uveite, vitreite e neurite ottica<sup>9</sup>.

La durata della forma WNF varia da pochi giorni ad alcune settimane e generalmente è seguita da un completo recupero. La forma WNND può durare più a lungo, fino a qualche mese, e in circa il 50% dei casi può provocare sequele a lungo termine come marcata astenia, depressione, ansia, apatia e instabilità della marcia<sup>3</sup>. Il coinvolgimento del SNC può determinare complicanze di grado severo e in alcuni casi può risultare fatale.

Il tasso di mortalità è maggiore nei pazienti con encefalite (20%) o paralisi flaccida (10-50%), piuttosto che nei pazienti con meningite (< 1%) e riguarda soprattutto i soggetti di età più avanzata e con concomitanti fattori di rischio.

## DIAGNOSI

Come già riportato, "infezione da WNV deve essere sospettata in tutti i bambini che manifestano febbre di origine sconosciuta associata a encefalite e/o meningite o paralisi flaccida acuta, durante l'intervallo stagionale.

Gli esami che possono essere utili in regime di urgenza sono rappresentati dalle indagini ematochimiche per la ricerca delle principali sierologie di virus neurotropi e dei genomi associati, la rachicentesi con esame chimico-fisico del liquor e le sierologie virali. Inoltre, è indicata l'esecuzione del tracciato EEG e la RM tronco-encefalo (eventuale TC cranio in base alla sintomatologia).

Nel 2008 l'Unione Europea<sup>10</sup> ha stabilito alcuni criteri clinici e diagnostici per definire un caso di infezione da WNV come probabile o certo.

### Diagnosi probabile

Il paziente presenta uno qualsiasi dei seguenti: clinica suggestiva (encefalite, meningite, febbre) in presenza di IgM nel siero o aumento di almeno 4 volte del titolo IgG su due campioni successivi.

### Diagnosi certa

Il paziente ha caratteristiche che rientrano nei sopraccitati criteri clinici e a uno o più dei seguenti:

- isolamento di WNV in coltura cellulare da campioni di sangue o liquido cerebro-spinale;
- riscontro dell'RNA del WNV nel sangue e/o nel liquido cerebro-spinale;
- riscontro di IgM specifiche per WNV nel liquido cerebro-spinale;
- riscontro di WNV IgM ad alto titolo e di WNV IgG, confermato da un test di neutralizzazione a causa della reattività crociata con altri flavivirus (es. Dengue, febbre gialla, Zika) o con citomegalovirus<sup>10</sup>.

Sono stati riportati falsi positivi in presenza di un'infezione da virus di Epstein-Barr o malaria.

Il rilevamento del virus è altamente specifico, ma ha un valore limitato per la diagnosi di *routine* poiché la viremia nell'uomo si rileva solo all'inizio della malattia (spesso prima che si sviluppino i sintomi), ha un basso titolo ed è di breve durata (da 2-3 giorni fino a 16-18 giorni dopo l'infezione)<sup>11</sup>. A questo proposito, la ricerca del genoma nel siero nei 3 pazienti da noi osservati è risultata sempre negativa.

In generale, gli anticorpi IgM WNV sono rilevabili nel siero dal 3°- 9° giorno dopo l'infezione. L'assenza di IgM specifiche per WNV non esclude l'infezione, poiché il campione potrebbe essere stato prelevato troppo precocemente. Inoltre, mentre gli anticorpi WNV IgG si positivizzano dal 4° al 16° giorno dopo l'infezione, gli anticorpi IgM possono persistere per mesi e possono essere rilevati, in media, anche dopo 220 giorni dopo l'infezione acuta. In alcuni pazienti possono persistere per oltre 1 anno.

Per tale motivo, la sola rilevazione di IgM e IgG non rappresenta un criterio di infezione in atto<sup>12</sup>.

L'esame chimico-fisico del liquor ha rivelato risultati simili rispetto ad altre encefaliti virali: si osserva generalmente una lieve-moderata leucocitosi, con un'iniziale predominanza dei neutrofili seguita da linfocitosi, e proteine lievemente aumentate.

Le indagini di *neuroimaging* spesso non sono dirimenti per la diagnosi, poiché la RM del tronco-encefalo può risultare normale anche nei pazienti

con grave meningo-encefalite oppure mostrare alterazioni a distanza di diverse settimane dall'insorgenza della sintomatologia. Nei casi in cui la RM tronco-encefalo risulti positiva sono evidenti iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate, in particolare nelle regioni dei gangli della base, del talamo, dei nuclei caudati, del tronco encefalico e del midollo spinale<sup>13,14</sup>.

Il tracciato EEG nei pazienti con meningite o encefalite mostra tipicamente un rallentamento dell'attività di base, più evidente nelle regioni frontali o temporali<sup>15,16</sup>.

La *Tabella I* elenca alcune delle principali patologie che entrano in diagnosi differenziale con l'encefalite da WNV.

### TERAPIA

La maggior parte dei pazienti non necessita di trattamento poiché la patologia è generalmente lieve e autolimitante e garantisce un'immunità permanente.

Non essendo disponibile un trattamento specifico per la malattia da WNV, la terapia si basa essenzialmente su strategie di supporto. È indicato eseguire uno stretto monitoraggio dei pazienti con encefalite per la possibile insorgenza di ipertensione endocranica e convulsioni.

Alcuni farmaci possono avere una base razionale, ma il loro impiego de-

ve essere valutato caso per caso ponderando adeguatamente i rischi e i benefici:

- i corticosteroidi possono essere utilizzati per ridurre l'infiammazione a livello del SNC, che è alla base della malattia da WNV. Sono riportati studi che dimostrano un miglioramento clinico in caso di paralisi flaccida o atassia<sup>17</sup>. Comunque, non sembra evidente una significativa differenza nel periodo di ospedalizzazione tra i pazienti trattati e quelli non trattati con corticosteroidi<sup>17</sup>;
- le immunoglobuline (IVIG) e le Ig specifiche per WNV (WNIG) per via ev possono essere efficaci nella paralisi flaccida acuta<sup>18,19</sup> e nel trattamento delle forme neurologiche severe (WNND). Studi sperimentali su modelli animali hanno dimostrato che le IVIG sono efficaci solo se somministrate precocemente<sup>20</sup>.

Terapie alternative con interferone o altri agenti immunomodulanti sono state proposte in pazienti adulti con infezione da WNV, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia, in particolare nella fascia pediatrica.

Attualmente non sembrano essere utili farmaci antivirali come la ribavirina o l'aciclovir<sup>21</sup>. Sono in corso studi con anticorpi monoclonali, come il MGAWN1 (anticorpo monoclonale umanizzato ad alta affinità), diretto verso la proteina virale E, la quale è fondamentale per la fusione del virus

con la cellula ospite. L'anticorpo è risultato sicuro in un *trial* di fase I, ma la fase II deputata alla determinazione dell'efficacia farmacologica è stata interrotta prematuramente per scarso arruolamento<sup>22</sup>.

### PROGNOSI

I bambini con malattia neuroinvasiva hanno una prognosi migliore rispetto agli adulti, con un tasso di mortalità dell'1%. Parte di questa differenza può essere dovuta al minor tasso di comorbilità nella popolazione pediatrica e alla minor incidenza di encefalite tra i bambini, che rimane la complicanza più temibile.

### PREVENZIONE

Attualmente la strategia migliore di prevenzione rimane l'evitamento delle punture di zanzare infette con l'applicazione di opportuni accorgimenti, come ad esempio l'impiego di repellenti contententi N,N-diethyl-m-toluammide, picaridina, olio di limone ed eucalipto o olio di soia per l'applicazione sulla cute; permectrina per l'applicazione sugli indumenti; indossare abiti coprenti all'aperto in particolare all'alba o al tramonto; limitare le attività all'aria aperta durante i picchi di diffusione; usare zanzariere alle finestre e svuotare di frequente i vasi da fiori o altri contenitori con acqua stagnante; cambiare spesso l'acqua nelle ciotole per gli animali e, se non utilizzate, tenere le piscinette per i bambini vuote, in modo da ridurre la generazione di zanzare adulte.

Ulteriore e importante strategia di prevenzione per quanto riguarda la trasmissione tramite trapianti o trasfusione di sangue, è lo screening specifico per la ricerca del WNV.

Al momento non è disponibile un vaccino per il WNV. Studi sperimentali sembrano dimostrare che il vaccino sia in grado di garantire degli anticorpi specifici per WNV nei 12 mesi successivi alla somministrazione<sup>9</sup>. Tuttavia, l'applicazione della vaccinazione

#### DIAGNOSI DIFFERENZIALE A COLPO D'OCCHIO DELLE MENINGOENCEFALITI

Patologia	Caratteristiche cliniche principali
Infezione da varicella zoster	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipico rash vescicolare a distribuzione dermatomica</li> <li>• Rara l'encefalite</li> </ul>
Encefalite da herpes simplex	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni neurologici focali</li> <li>• Anomalie lente temporali al tracciato EEG</li> <li>• Interessamento del lobo temporale al neuroimaging</li> </ul>
Infezione da virus Dengue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesi positiva per viaggi in zone endemiche</li> <li>• Cefalea ingravescente</li> <li>• Dolore articolare e osseo di grado severo</li> </ul>
Meningite ed encefalite da enterovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epoca neonatale più colpita</li> <li>• Diffusa principalmente nei mesi estivi</li> </ul>
Meningite batterica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre elevata (meningococco o pneumococco)</li> <li>• Cefalea severa</li> <li>• Rigidità nucale</li> <li>• Aspetto del liquor caratteristico</li> </ul>

Tabella I

per WNV su larga scala non sembrerebbe essere conveniente per i sistemi di Salute pubblica, mentre la vaccinazione di categorie a rischio, dando la priorità a soggetti di età più avanzata, e per questo più esposti a rischio di malattia severa, potrebbe rappresentare una strategia adeguata<sup>23</sup>.

## CONCLUSIONI

L'infezione da WNV in età pediatrica può considerarsi una malattia rara e, nella maggior parte dei casi, una malattia paucisintomatica e autolimitantesi. I casi descritti, secondo i criteri diagnostici dell'UE sono da considerarsi come "casi probabili di malattia", ma i vari studi in letteratura hanno dimostrato che è difficile evidenziare il genoma virale in circolo poiché andrebbe ricercato nelle fasi iniziali della malattia, quando spesso non sono ancora comparsi i sintomi e la sua persistenza è molto breve. Per tale motivo, dopo aver escluso patologie batteriche, autoimmunitarie ed erpetiche, in presenza di segni e sintomi compatibili associati a una sierologia positiva, è ragionevole orientarsi sulla diagnosi di malattia da WNV.

Non è disponibile al momento una terapia antivirale specifica per cui l'unica linea da seguire è quella del monitoraggio e della terapia di supporto.

Inoltre, è consigliato il follow-up dei pazienti per rilevare possibili sequenze neurologiche che, seppur rare, possono manifestarsi soprattutto nei bambini in cui la malattia si manifesta come forma neuroinvasiva.

### Indirizzo per corrispondenza:

Francesca Orsi  
francesca.orsi92@gmail.com

## MESSAGGI CHIAVE

- La trasmissione all'uomo del WNV avviene principalmente tramite punture di zanzare infette (generalmente genere *Culex*).
- Nella maggior parte dei casi i pazienti infetti sono asintomatici; nel 20% dei casi si presenta con malattia febbrile autolimitantesi, mentre nell'1% dei casi si manifesta come malattia neuroinvasiva, caratterizzata da meningite, encefalite o paralisi flaccida.
- La diagnosi avviene essenzialmente tramite indagini di laboratorio poiché i criteri clinici e gli esami strumentali non sono dirimenti.
- La maggior parte dei pazienti non necessita di trattamento specifico in quanto la malattia è generalmente lieve e autolimitantesi e si associa a un'immunità permanente.
- Attualmente la strategia migliore di prevenzione rimane l'evitamento delle punture di zanzare infette.

## Bibliografia

1. Rizzoli A, Jimenez-Clavero MA, Barzon L, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveill* 2015;20:21135. doi: 10.2807/1560-7917.
2. Rizzo C, Esposito S, Azzari C, et al. West Nile Virus infections in children: a disease pediatricians should think about. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:65-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31820591dc.
3. Barzon L, Pacenti M, Sinigaglia A, et al. West Nile virus infection in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1373-86. doi: 10.1586/14787210.2015.1083859.
4. Sambri V. Infezioni emergenti da ArBo virus in Italia. *Medico e Bambino* 2019;38(4):231-6.
5. Weber IB, Lindsey NP, Bunko-Patterson AM, et al. Completeness of West Nile virus testing in patients with meningitis and encephalitis during an outbreak in Arizona, USA. *Epidemiol Infect* 2012;140:1632-6. doi: 10.1017/S0950268811002494.
6. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/westnile/bollettino>.
7. Chowers MY, Lang R, Nassar F, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675-8. doi: 10.3201/eid0704.010414.
8. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003;290:511-5. doi: 10.1001/jama.290.4.511.
9. Hayes EB. West Nile virus disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1065-6. doi: 10.1097/01.inf.0000243324.14658.58.
10. Savasta S, Rovida F, Foidelli T, et al. West-Nile virus encephalitis in an immunocompetent pediatric patient: successful recovery. *Ital J Pediatr* 2018;44:140. doi: 10.1186/s13052-018-0574-x.
11. Barzon L, Pacenti M, Ulbert S, et al. Latest developments and challenges in the diagnosis of human West Nile virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:327-42. doi: 10.1586/14787210.2015.1007044.
12. Prince HE, Tobler LH, Lapé-Nixon M, et al. Development and persistence of West Nile virus-specific immunoglobulin M (IgM), IgA, and IgG in viremic blood donors. *J Clin Microbiol* 2005;43:4316-20. doi: 10.1128/JCM.43.9.4316-4320.2005.
13. Busch MP, Wright DJ, Custer B, et al. West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:395-402. doi: 10.3201/eid1205.051287.
14. Petropoulou KA, Gordon SM, Prayson RA et al. West Nile virus meningoencephalitis: MR imaging findings. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1986-95.
15. Zak IT, Altinok D, Merline JR, et al. West Nile virus infection. *Am J Roentgenol* 2005;184:957-61. doi: 10.2214/ajr.184.3.01840957.
16. Gandelman-Marton R, Kimiagar I, Itzhaki A, et al. Electroencephalography findings in adult patients with West Nile virus-associated meningitis and meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1573-8. doi: 10.1086/379516.
17. Leis AA, Sinclair DJ. Lazarus Effect of High Dose Corticosteroids in a Patient With West Nile virus encephalitis: a coincidence or a clue? *Front Med* 2019;6:81. doi: 10.3389/fmed.2019.00081.
18. Rodriguez AJ, Westmoreland BF. Electroencephalographic characteristics of patients infected with west nile virus. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:386-9. doi: 10.1097/WNP.0b013e31814934ad.
19. Soldatou A, Vartzelis G, Vorre S, et al. A toddler with acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1023-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318292bf72.
20. Thabet FI, Servinsky SE, Naz F, et al. Unusual case of West Nile Virus flaccid paralysis in a 10-year-old child. *Pediatr Neurol* 2013; 48:393-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.017.
21. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, et al. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 519-29. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00368-7.
22. Herring R, Desai N, Parnes M, et al. Pediatric West Nile virus-associated neuroinvasive disease: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2019; 92:16-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.019.
23. Agrawal AG, Petersen LR. Human immunoglobulin as a treatment for West Nile virus infection. *J Infect Dis* 2003;188:1-4. doi: 10.1086/376871.