

Campylobacteriosi nel perugino nel primo biennio del nuovo secolo: alcuni aspetti e considerazioni di microbiologia clinica

Daniele Crotti

Sezione di Microbiologia e Parassitologia Clinica, Ospedale "R. Silvestrini", Azienda Ospedaliera di Perugia

Campylobacter infections in Perugia during 2001-2002: clinical microbiology aspects and new considerations

Key words: *Campylobacter jejuni/coli*, *Arcobacter butzleri*, Intestinal infections, Macrolide-resistance, Quinolone-resistance

SUMMARY

794 faecal specimens of outpatients with enteritis during 2001-02 were examined for pathogens. *Campylobacter jejuni/coli* (14.2%) and *Salmonella* spp (15.1%) prevailed among bacteria. 3 strains of *Arcobacter butzleri* were isolated too (0.4%). *C. jejuni* prevailed (85.7%) in respect of *C. coli* (11.8%) and *A. butzleri* (2.5%), as in children as in adults. *C. jejuni* biotype I was prevalent (68.6%) in respect of *C. jejuni* b. 2 (29.4%) or *C. jejuni* b. 3 (2.0%); also *C. coli* b. I prevailed (78.6%). The average of infected people was 4 years for children (0-14 years old) and 48 for adults, with a range between 3 months and 84 years. Regarding patterns of resistance to antibiotics, were observed 6.7% of resistance (R) to erythromycin, 49.5% to norfloxacin (and similar quinolones), 37.8% to tetracycline, 31.1% to minocycline, 1.7% to amoxicillin + clavulanate, 0.8% to gentamycin and chloramphenicol. No particular correlations were observed between age, sex, clinical findings and species or biotype of isolated *Campylobacter*. Concluding, the filter membrane technique is preferable for isolating these spirilla, the identification of genus and species could be rational, macrolides are always the first choice molecules for therapy when mandatory.

INTRODUZIONE

Le infezioni intestinali (enteriti acute, nella fattispecie) sostenute da *Campylobacter*, ed in particolare dalla specie *C. jejuni* e, più raramente, dalla specie *C. coli* (appartenenti al cosiddetto gruppo dei ceppi termotolleranti), sono le infezioni batteriche più spesso osservate, nella nostra realtà geografica, nei bambini come negli adulti, al pari di quelle sostenute da *Salmonella* spp, seppure più spesso sia quest'ultima ad essere identificata (1, 15, 23). Altre specie del genere *Campylobacter* così come altre specie di generi affini (*Arcobacter*, *Helicobacter*) sembrano invece tuttora assenti (10, 27). Altresì dicasi per altri patogeni intestinali batterici, da noi rari, rarissimi se non del tutto assenti, eccezion fatta per *C. difficile* tossino-produttore, così come per gli agenti protozoari, anch'essi piuttosto rari, quantomeno nelle enteriti acute, mentre tra gli agenti virali, rotavirus è, tra i bambini, forse l'agente eziologico più frequente (5, 9, 24). Va sottolineato, ad ogni buon conto, come per alcuni agenti batterici e nuovi agenti virali, le possibilità diagnostiche non sono ancora a disposizione della maggior parte delle strutture di laboratorio (e così nel laboratorio dove opero), soprattutto perché complesse o economicamente costose, per cui lo spettro degli agenti responsabili di un'enterite, per i quali si può procedere alla specifica ricerca, è sicur-

mente ridotto rispetto a quanto può avvenire o avviene *in vivo*; aggiungasi, infine, la tuttora non esaustiva conoscenza degli agenti responsabili di una diarrea acuta o sub-acuta (18, 28).

L'approccio terapeutico di una enterite microbica è prima di tutto sintomatico e palliativo, rendendosi necessaria la terapia antibiotica mirata e/o razionale (quando in causa schizomiceti, ovviamente) soltanto in situazioni particolari, vuoi per il contesto clinico del paziente vuoi per il determinato agente in causa (12, 16). In ogni caso la completezza dell'approccio diagnostico di siffatte patologie infettive è oltremodo utile non soltanto per caratterizzare l'agente stesso nel modo più completo possibile, ma anche per le conoscenze epidemiologiche al riguardo, tutt'altro che sotto-stimabili, dato l'impatto con la sanità pubblica sia medica che veterinaria (2, 13).

In tale presentazione si vuole pertanto descrivere le caratteristiche più immediate, e forse più rilevanti, delle infezioni intestinali diarroiche sostenute da *Campylobacter* e/o da generi affini, riferendone la frequenza o le prevalenze nel biennio considerato, individuandone gli stipti coinvolti, descrivendone i "patterns" di resistenza alle molecole antibiotiche di eventuale uso più comune al riguardo. Va nella fattispecie sottolineato come una terapia antibiotica, nelle campylobacteriosi gravi, sia indicata se non necessaria, quantomeno

per prevenire alcune potenziali pericolose complicanze (8, 17). Infine, il monitoraggio delle antibiotico-resistenze, all'interno del più complesso problema della sorveglianza delle infezioni enteriche in generale, è criterio raccomandato, o comunque raccomandabile, proprio per gli aspetti anche epidemiologici connessi (4, 7).

MATERIALI E METODI

Nel corso del biennio in questione sono stati processati ben oltre il migliaio di campioni fecali per indagini microbiologiche ridotte o allargate (3). In tale studio retrospettivo sono peraltro stati selezionati poco meno di 800 campioni fecali, relativi ad altrettanti soggetti, bambini (0-14 anni) e adulti (età superiore ai 14 anni), con enterite in atto.

In altri termini sono state cassate tutte quelle indagini condotte per controlli dopo terapia, per controlli non meglio motivati in soggetti sani, e tutte quelle indagini relative allo stesso soggetto (le ripetizioni, per intenderci, o, se si preferisce, i cosiddetti campioni ridondanti), nonché tutte quei campioni inadeguati, insufficienti, incompleti, inopportuni per potere essere inseriti in un contesto di tal tipo, a valenza anche scientifica (5). La maggior parte dei pazienti reclutati nello studio era autoctona, e solo in rarissime circostanze l'infezione fu inquadrata come "diarrea del viaggiatore"; ancora, tutti i pazienti non erano o non avevano di recente fatto terapie antibiotiche, e nessuna enterite fu contratta in ambiente ospedaliero. Per quanto riguarda l'isolamento e la identificazione di *Campylobacter*/*Arcobacter* è stata utilizzata la tecnica della membrana filtrante su agar-sangue o agar-carbone, come precedentemente descritto (4, 8).

Per quanto riguarda l'identificazione di genere, di specie e di biotipo si rimanda altresì a quanto già pubblicato in merito (7, 8). Per l'antibiogramma, infine, fu utilizzata la tecnica della diffusione in agar su terreno Mueller-Hinton addizionato del 5% di sangue defibrinato di montone (7). Per quanto concerne gli altri patogeni intestinali si rimanda a quanto già pubblicato in merito (5, 6).

RISULTATI

In tabella 1 si riportano le prevalenze e le frequenze di positività osservate in tale biennio. Furono ricercati, in un numero ben più limitato di casi, anche altri patogeni, senza peraltro essere mai stati isolati; si fa riferimento a *Escherichia coli* EHEC, *Vibrio* spp., *Aeromonas/Plesiomonas* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Cryptosporidium parvum* (5, 6, 22).

La frequenza di reperimento di *Campylobacter*/*Arcobacter* spp. è stata pertanto del 14.6% (pari a 116 stipiti, 113 *Campylobacter*

e 3 *Arcobacter*), pressoché sovrapponibile a quella di *Salmonella* spp., pari al 15.1%, tra tutti i casi di enterite acuta presi in considerazione.

In tale studio analizziamo 119 stipiti di tali schizomiceti, in quanto sono stati inseriti anche 1 stipite di *C. jejuni* isolato da emocoltura, 1 stipite proveniente da un paziente nelle cui feci sono stati isolati 2 stipiti differenti di *C. jejuni*, e 1 stipite sempre di *C. jejuni* isolato da paziente con enterite protratta (6).

Come si può osservare in tabella 2, *C. jejuni* è decisamente prevalente (85.7%) rispetto a *C. coli* (11.8%), mentre *A. butzleri*, pur essendo molto significativo il suo isolamento (negli anni precedenti non fu mai isolato), è raro (2.5%). Questo "trand" è analogo sia nei bambini che negli adulti (tabella 1).

Tra i 102 stipiti di *C. jejuni*, il biotipo 1 prevalse (68.6%) rispetto al biotipo 2 (29.4%), al biotipo 3 (2.0%) e al biotipo 4, mai osservato (tabella 3). Anche tra i 14 stipiti di *C. coli*, il biotipo 1 prevalse (11 ceppi pari al 78.6%) rispetto al biotipo 2 (1 ceppo, pari al 7.1%); 2 ceppi (14.3%) non furono biotipizzati.

Per quanto riguarda il sesso, il sesso maschile fu leggermente più colpito (65 casi, pari al 54.6%) del sesso femminile (54 casi, 45.4%). Questo successo sia per *C. jejuni* (52.9% versus 47.1%) che per *C. coli* (57.1% versus 42.9%). I 3 ceppi di *A. butzleri* furono isolati sempre in maschi.

Per quanto concerne le età, il range dei soggetti con enterite da *C. jejuni*/*C. coli* è stato di 3 mesi – 84 anni, con una media di 4 anni tra i bambini e 48 anni tra gli adulti, e con una mediana di 3 anni e 43 anni rispettivamente. Non si sono rilevate differenze degne di rilievo, né verosimilmente significative, tra i soggetti con enterite da *C. jejuni* o da *C. coli*, né tra i soggetti con enterite da *C. jejuni* b. 1 o da *C. jejuni* b. 2.

Senza entrare nel merito agli aspetti clinici, per cui si rimanda a quanto specificatamente pubblicato (5, 6), per quanto riguarda la stagionalità, le prevalenze, ma soltanto relative, delle campylobacteriosi furono osservate nel periodo primaverile (31.9%) o estivo (29.4%), rispetto a quelli autunnale (27 casi, 22.6%) o invernale (18 casi, 15.1%).

In tabella 4 si riportano i fenotipi di resistenza agli antibiotici testati. Questi i risultati globali sui 119 stipiti analizzati: resistenza ad eritromicina (macrolide) 6.7%, resistenza a norfloxacina (come pure a ciprofloxacina e ofloxacina, sempre saggiate in contemporanea, del gruppo dei chinoloni) 49.5%, resistenza a tetraciclina e minociclina rispettivamente del 37.8% e del 31.1%, resistenza ad amoxicillina+ac.clavulanico dell'1.7%, resistenza a gentamicina (aminoglicosi-

side) e a cloramfenicolo dello 0.8%.

Senza entrare nel dettaglio delle singole resistenze in *C. jejuni*, *C. coli* ed *A. butzleri*, verso le singole molecole antibiotiche, si riportano solo le resistenze di *C. jejuni* e *C. coli* verso i 3 principali farmaci d'uso clinico. Verso eritromicina le resistenze in *C. jejuni* furono del 6.8% (6.9% nei bambini e 6.7% negli adulti) mentre in *C. coli* non furono mai osservate; verso norfloxacina le resistenze in *C. jejuni* furono del 52.9 % (52.8% e 50.0% rispettivamente), mentre in *C. coli* furono del 35.7% (33.3% e 50.0% rispettivamente); verso tetraciclina le resistenze in *C. jejuni* furono

del 39.2% (36.1% e 46.7% rispettivamente), mentre in *C. coli* furono del 28.6 % (33.3% nei bambini e nessuna negli adulti). In *A. butzleri* 1 ceppo su 3 mostrò resistenza sia ai macrolidi che ai chinoloni che a tetra-minociclina. Il ceppo ematico di *C. jejuni* b. 1, isolato in un bambino oncologico (con LLA), mostrò resistenza ai soli macrolidi. Infine, 1 solo ceppo (trattavasi di *C. jejuni*), pari allo 0.8% dei complessivi isolati, mostrò una importante poli-resistenza, ovvero nei confronti di eritromicina, tetra-minociclina, chinoloni (ma pur sempre sensibile ad amoxicillina+ac. clavulanico, gentamicina e cloramfenicolo).

Tabella 1. Prospetto delle indagini condotte ed eziologia delle enteriti acute nel biennio 2001-2002

AGENTE EZIOLOGICO	N. CAMPIONI ANALIZZATI	POSITIVITÀ COMPLESSIVE	POSITIVITÀ RELATIVE (PERCENTUALI)
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	794	113	14.2 %
<i>Arcobacter butzleri</i>	794	3	0.4 %
<i>Salmonella</i> spp.	794	120	15.1 %
<i>Shigella</i> spp.	726	3	0.4 %
<i>C. difficile</i> (tossina A produttore)	237	29	12.2 %
Rotavirus (solo in bambini)	280	84	30.0 %
Adenovirus (solo in bambini)	211	6	2.8 %
Protozoi	794	30	3.8 %

Tabella 2. Distribuzione e frequenze degli isolati di *Campylobacter/Arcobacter* spp in rapporto all'età

GENERE E SPECIE	BAMBINI (0 – 14 ANNI)		ADULTI (> 14 ANNI)		TUTTI I SOGGETTI	
Isolati complessivi	86	72.3 %	33	27.7 %	119	100 %
<i>Campylobacter jejuni</i>	72	70.6 %	30	29.4 %	102	100% (85.7 % di tutti i ceppi)
<i>Campylobacter coli</i>	12	85.7 %	2	14.3 %	14	100 % (11.8 % di tutti i ceppi)
<i>Arcobacter butzleri</i>	2	66.7 %	1	33.3 %	3	100 % (2.5 % di tutti i ceppi)

Tabella 3. Distribuzione dei biotipi in *C. jejuni*

<i>C. jejuni</i>	BAMBINI		ADULTI		TOTALE SOGGETTI	
<i>C. jejuni</i> biotipo 1	51	70.8 %	19	63.4 %	70	68.6 %
<i>C. jejuni</i> biotipo 2	20	27.8 %	10	33.3 %	30	29.4 %
<i>C. jejuni</i> biotipo 3	1	1.4 %	1	3.3 %	2	2.0 %
Totale dei ceppi	72	100 %	30	100 %	102	100 %

Tabella 4. Fenotipi di resistenza osservati in *C. jejuni/coli* e *A. butzleri* (119 stipti complessivi)

ANTIBIOTICO	N. CEPPI RESISTENTI	% DI RESISTENZA
Ampicillina	77	64.7 %
Amoxicillina + ac. clavulanico	2	1.7 %
Eritromicina	8	6.7 %
Ac. nalidixico	60	50.4 %
Norfloxacina	59	49.5 %
Tetraciclina	45	37.8 %
Minociclina	37	31.1 %
Gentamicina	1	0.8 %
Cloramfenicolo	1	0.8%

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Come espresso nelle premesse, *Campylobacter jejuni/coli*, con *Salmonella*, è l'agente eziologico batterico prevalente di enteriti acute comunitarie (5, 6). *C. jejuni* è nettamente più frequente rispetto a *C. coli*, mentre l'isolamento di 3 ceppi di *A. butzleri* se, da un lato, indicano che sia pur raramente altre specie del gruppo *Campylobacter/Arcobacter/Helicobacter* possono essere reperiti, dall'altro sottendono la migliore "performance" della tecnica della membrana filtrante, rispetto ai tradizionali terreni selettivi specifici (utili solo per i ceppi termotolleranti classici, quali *C. jejuni/C. coli/C. lari*, seppure quest'ultimo da noi assente) (3, 5, 6). Per quanto concerne la biotipizzazione, il biotipo 1 è sempre prevalente, sia in *C. jejuni* che in *C. coli*, seppure l'assenza di qualsivoglia correlazione tra tale biotipizzazione e dati vuoi clinici vuoi epidemiologici vuoi soggettivi (sesso, età), potrebbero deporre per un aleatorietà di tale tipizzazione (8).

Per quanto riguarda l'età, le infezioni da *Campylobacter* si osservano, nella popolazione pediatrica, sia nel I anno di vita, a volte già nei primi 6 mesi di vita, sia successivamente, in età prescolare ed in età scolare, essendo però l'età prescolare la più colpita (i 4 anni rappresentano così l'età media della popolazione infantile colpita da campylobacteriosi). Negli adulti il range è vastissimo, sia il giovane adulto che l'adulto che l'anziano possono essere ovviamente colpiti, e l'età media dei soggetti colpiti è, come rilevato da questo studio, quella di 48 anni.

Per quanto riguarda gli aspetti clinici più stretti, che esulano da questa presentazione, si rimanda alle pubblicazioni specifiche (5, 6), seppure si ricorda come la sintomatologia vada da diarree moderate autorisolventesi a enteriti franche anche invasive (7, 8, 23). Nella nostra esperienza, e/o comunque a nostra conoscenza, non sono mai state riferite complicanze degne di rilievo o gravi, tale da compromettere lo stato del paziente (20). In tema di stagionalità, se è sempre vero che i periodi più caldi dell'anno sono maggiormente incriminati nelle campylobacteriosi, di fatto un'infezione da *Campylobacter* può osservarsi in ogni mese dell'anno solare (19).

Infine, in tema di antibiotico-resistenza *in vitro*, si conferma il "trand" di questi ultimi anni, ovvero la persistenza di basse o bassissime resistenze ai macrolidi (con l'eritromicina come molecola di riferimento), pari ad una media generale del 6.7%, seppure, contrariamente a quanto osservato in precedenti esperienze (così come segnalato da altri Autori) tali resistenze sono prevalenti in *C. jejuni* rispetto a *C. coli* (4, 11, 23); ma questo potrebbe essere riferibile alla esiguità dei ceppi di

C. coli medesimi esaminati. Viceversa, le resistenze ai chinoloni sono sempre piuttosto elevate, con una media, in questi due anni considerati, di circa il 50% dei ceppi isolati (4, 7, 22). Anche nei confronti di tetraciclina e minociclina le resistenze non sono basse (37.8% e 31.1% rispettivamente) (4, 22). Per contro sempre elevatissime sono le sensibilità verso amoxicillina + ac. clavulanico, e pressoché totali le sensibilità verso aminoglicosidi e cloramfenicolo (4, 22).

Per concludere, riteniamo che per la ricerca di *Campylobacter* (o, meglio, di *Campylobacter/Arcobacter*) la tecnica della membrana filtrante sia da preferire (a nostro avviso anche più economica e più precoce nel rilevare la presenza di tali spirilli) ai comuni terreni selettivi specifici, peraltro comunque ottimali per i ceppi termofili (*C. jejuni/coli*). L'antibiogramma va sempre eseguito (con la tecnica della diffusione in agar modificata) e la sorveglianza di tali infezioni andrebbe affiancata a quella degli altri patogeni batterici intestinali, quali, quantomeno, *Salmonella* (da noi presente e tutt'altro che infrequente al pari di *Campylobacter*) e *E. coli* EHEC (seppure questo, nella nostra realtà, mai osservato), all'interno di un progetto congiunto con i colleghi che operano in campo di medicina veterinaria e di ispezione degli alimenti carnei per uso umano (14, 25, 26).

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il prof. J.P. Butzler e il suo staff (St. Pierre Hospital, Bruxelles, Belgium) per la conferma delle identificazioni dei 3 stipiti di *A. butzleri*.

BIBLIOGRAFIA

1. Caprioli A, Pezzella MC, Morelli R, et al. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 876-83.
2. Carattoli A, Ricci A. Infezioni da *Salmonella*. *Microbiol Med* 2001; 16: 12-21.
3. Crotti D. Aspetti attuali nella diagnosi delle infezioni intestinali. La coprocultura in chiave moderna. Documenta, Edizioni Scientifiche Mascia Brunelli-Biolife, Milano, 1997
4. Crotti D. Infezioni intestinali sostenute da *Campylobacter jejuni/coli* nella seconda metà degli anni '90: aspetti clinico-microbiologici e fenotipi di resistenza. *GIMMOC* 2002; Vol. VI N. 1: 19-24.
5. Crotti D, D'Annibale ML, Fonzo G, Medori MC, Ubaldi M. Diarree acute e protrate nella popolazione del territorio del perugino: diagnosi microbiologica delle enteriti e aspetti clinico-epidemiologici relativi al 2001. *Le Infezioni in Medicina* 2002; 2: 81-7.
6. Crotti D, D'Annibale ML, Medori MC. Diagnostica microbiologica ed epidemiologia locale delle enteriti acute e protrate: risultati relativi all'anno 2002. *G It Mal Infett* 2003; 9: in corso di stampa
7. Crotti D, Luzzi I. Infezioni da *Campylobacter*. *Microbiol Med* 2001; 16: 37-42.

8. Crotti D, Luzzi I, Piersimoni C. Infezioni intestinali da *Campylobacter* e microrganismi correlati. Caleidoscopio Italiano, Edizioni Medical Systems, Genova, 1999.
9. Crotti D, Medori MC, D'Annibale ML, Fonzo G, Del Sante M. Infezione da *Clostridium difficile* in pazienti con diarrea nosocomiale e acquisita in comunità a Perugia. *Microbiol Med* 2001; 16: 313-5.
10. Crotti D, Medori MC, Fonzo G, Del Sante M, D'Annibale ML. Diarree in età pediatrica: l'infezione, la diagnosi, l'eziologia. *Microbiol Med* 1999; 14: 263-8.
11. Crotti D, Pacifico E, Brodi S, et al. Detection of resistance among *Campylobacter* spp. The case of quinolones. *AAMJ* 1993; 2: 115-21.
12. de Witt MAS, Koopmans MPG, Kortbeek M, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, the Netherlands. *EID* 2001; 7: 82-91.
13. Engberg I, Gerner-Smidt P, Schaentz F, et al. Waterborne *Campylobacter jejuni* infection in a Danish town-a-week continuous outbreak. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 648-56.
14. Galli R, Liberti L, Cenci T, et al. Presenza di *Campylobacter* termofili e *Salmonella* spp. in volatili domestici e selvatici. *ZOOTECNICA International* 1996; 6: 112-4.
15. Gascon J, Vargas M, Schellenberg D, et al. Diarrhea in children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania: a case-control study. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 445-62.
16. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *CID* 2001; 32: 331-51.
17. Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* and anti-glycolipi antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.
18. Hof H. *Listeria monocytogenes*: a causative agent of gastroenteritis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 369-73.
19. Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, et al. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in Southeastern Norway. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3117-21.
20. Nachamkin I, Mishu B, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 555-67.
21. Peterson MC. Clinical Aspects of *Campylobacter jejuni* infections in adults. *West J M* 1994; 161: 148-52.
22. Piersimoni C, Crotti D, Nista D, et al. Evolution of resistance to erythromycin, norfloxacin and tetracicline in thermophilic campylobacters. In: *Campylobacters, helicobacters and Related Organisms*. Edited by Newell et al, Plenum Press, New York, 1996, 403-5.
23. Rossi S, Crotti D. Enteriti acute in Umbria: a confronto due diversificate aree geografiche. *Microbiol Med* 1999; 9: 99-101.
24. Rossi S, Crotti D. Enterite acuta autoctona da *Plesiomonas shigelloides*. *Microbiol Med* 1999; 14: 341-2.
25. Saaed AM, Harris NV, Di Giacomo RF. The role of exposure to animals in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 108-14.
26. Skirrow MB. Foodborne illness. *Campylobacter*. *The Lancet* 1990; 336: 921-26.
27. Torres ME, Pirez MC, Schelotto F, et al. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2134-9.
28. Tozzi AE, Minelli F, Goriotti S, et al. Infezioni da VTEC in Italia, 1988-2000. *Microbiol Med* 2002; 17: 64-9.

Daniele Crotti

Sezione di Microbiologia e Parassitologia

Clinica, Ospedale "R. Silvestrini"

Via G. Dottori 1,

06156 Perugia

Telefono 075 5782218; Fax 075 5782404

E-mail: analisi.cliniche@ospedale.perugia.it