



IL COLERA

Prof. Guglielmo Borgia

Professore Ordinario di Malattie Infettive
Dipartimento di Medicina Pubblica e Sicurezza Sociale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Direttore Dipartimento Assistenziale di Malattie
Infettive e Medicina Legale AOU "Federico II"

Roma, 9 Aprile 2009

- Le malattie infettive sono considerate responsabili di almeno un quarto delle morti che avvengono ogni anno nel mondo.
- I problemi principali riguardano patologie come le epatiti virali, l'infezione da HIV, la tubercolosi, la malaria, le polmoniti e le diarree infettive.
- La globalizzazione e le interconnessioni della moderna società, i flussi migratori, i mutamenti climatici, l'adattamento dei patogeni, l'aumento della suscettibilità umana, stanno determinando una situazione a rischio per le Malattie Infettive anche nei Paesi industrializzati.

- Nuovi agenti patogeni sono emersi recentemente: l'agente responsabile della nuova variante della Creutzfeldt-Jakob (cosiddetto morbo della mucca pazza), il Coronavirus che causa la Sindrome Acuta Respiratoria Sistemica (SARS), l'influenza aviaria.
- Altre patologie sono, invece, in fase di riemergenza: tubercolosi, lue, **colera**, la dengue, etc...

COS'E' IL COLERA?

Il colera è una infezione intestinale acuta causata dall'ingestione di acqua o cibo (frutti di mare, frutta e verdura o altri cibi inquinati durante la preparazione o lo stoccaggio) contaminati con il batterio denominato *Vibrio cholerae*. La trasmissione interumana è rara ma possibile.

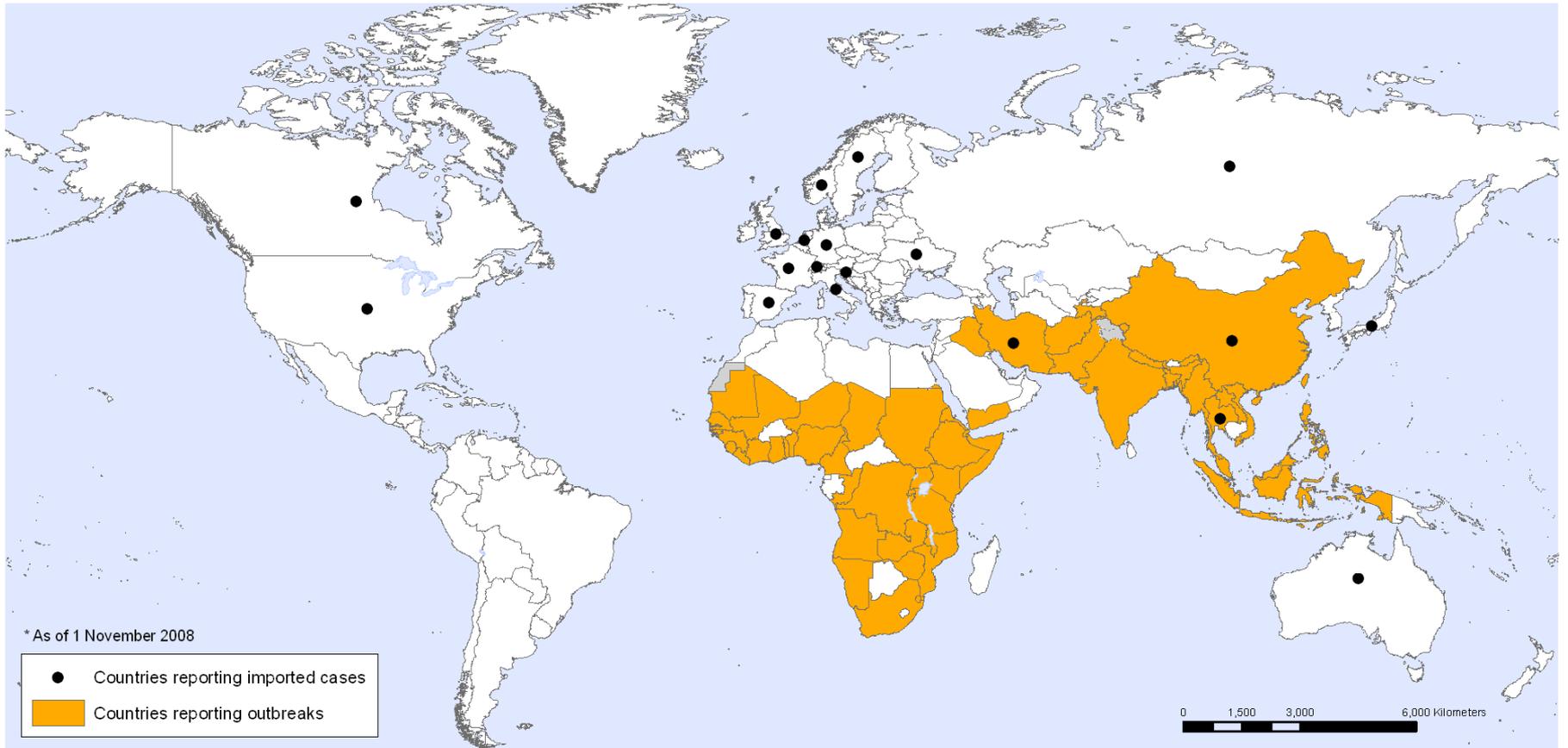
Colpisce adulti e bambini. E' caratterizzata da diarrea imponente che conduce a disidratazione severa e morte se non trattata (letalità : 30-50%)

Diversamente da altre diarree infettive può uccidere un adulto sano in poche ore

Pandemie

- Segnalazioni di malattie simil-colera risalgono ai tempi di Ippocrate (460-377 a.C.) e Galeno (129-216 d.C.) e numerosi testi antichi riportano casi di tale malattia nel Delta del Gange
- Durante il diciannovesimo secolo il colera si diffuse ripetutamente dal suo “reservoir” originale del Delta del Gange, al resto del Mondo, causando milioni di morti in Europa, Africa ed America
- 1816-1826: Prima Pandemia
- 1829-1851: Seconda Pandemia
- 1852-1860: Terza Pandemia
- 1863-1875: Quarta Pandemia
- 1881-1896: Quinta Pandemia
- 1899-1923: Sesta Pandemia
- **1961-oggi: Settima Pandemia** sostenuta dal vibrione *El tor* iniziata in Indonesia e proseguita in Bangladesh (1963), India (1964), URSS (1966), Nord Africa, **Italia (1973)**. Ha poi toccato Giappone, Sud Pacifico, Africa, America Latina nel 1991 dove ha causato almeno 400.00 casi e 4000 morti
- La malattia è oggi considerata **endemica in molti Paesi**.

Cholera, countries reporting outbreaks and imported cases, 2006–2008*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2008. All rights reserved

Un po' di storia

- In Inghilterra si verificarono epidemie di colera nel 1831 e 1848 con più di 70.000 morti
- Le credenze dell'epoca circa le cause erano:
 - Cause soprannaturali
 - La Furia di Dio
 - Cause astrologiche
 - Miasmi (aria cattiva o maleodorante)
 - Contagio



A LONDON BOARD OF HEALTH HUNTING AFTER CASES LIKE CHOLERA.

NOTICE.

PREVENTIVES OF **CHOLERA!**

Published by order of the Sanatory Committee, under the sanction of the
Medical Counsel.

BE TEMPERATE IN EATING & DRINKING!

Avoid Raw Vegetables and Unripe Fruit !.

Abstain from COLD WATER, when heated, and above all from *Ardent Spirits*, and if habit have rendered them indispensable, take much less than usual.

- Durante l'epidemia del 1853-4, John Snow scoprì, segnando sulla piantina di Londra i casi di Colera, che essi erano localizzati attorno ad una pompa dell'acqua a Broad Street. Nella stessa zona i lavoratori di una birreria locale non si ammalavano grazie ad una fornitura d'acqua dedicata. La pompa fu eliminata ed i casi iniziarono a diminuire.
- Successivamente Snow notò che i londinesi che bevevano acqua contaminata da residui fognari avevano un rischio 14 volte superiore di morire di colera.
- Concluse che il Colera si diffondeva da persona a persona attraverso materiale "morboso" eliminato dal canale anale dei pazienti.

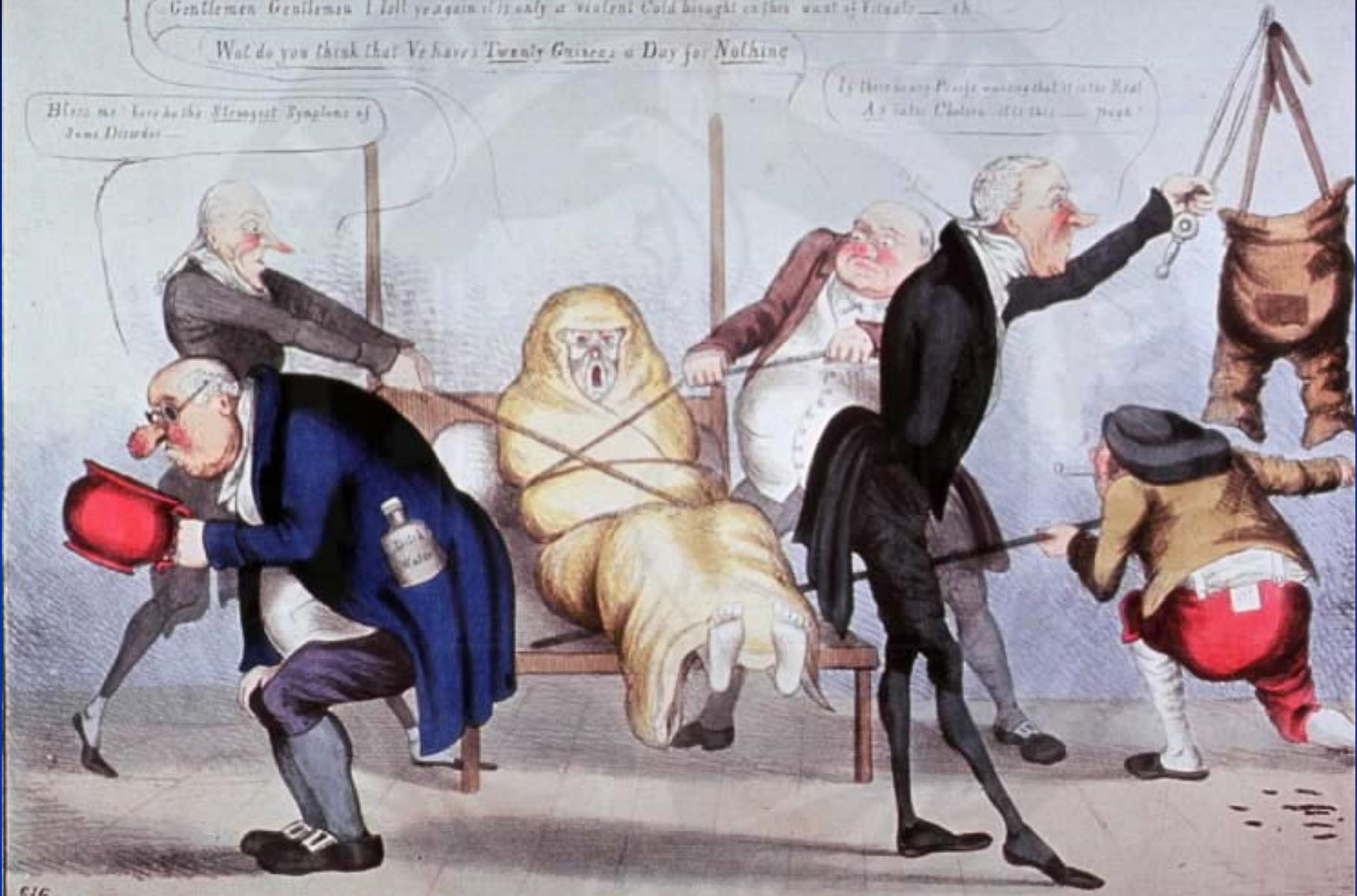
Bundle him up Bedclothes & affix of with him to the Hospital as quick as possible — Fumigate the Room instantly or I'll not answer for the safety of the Neighbourhood for never was there a more glaring Case of Cholera

Gentlemen Gentlemen I tell ye again it is only a violent Cold brought on thro' want of Vituals — Ah

Wat do you think that Ve have Twenty Guineas a Day for Nothing

Is there any Proof — saying that it is the Real
As false Cholera after this — peak!

Bless me here is the Strongest Symptom of
True Disorder

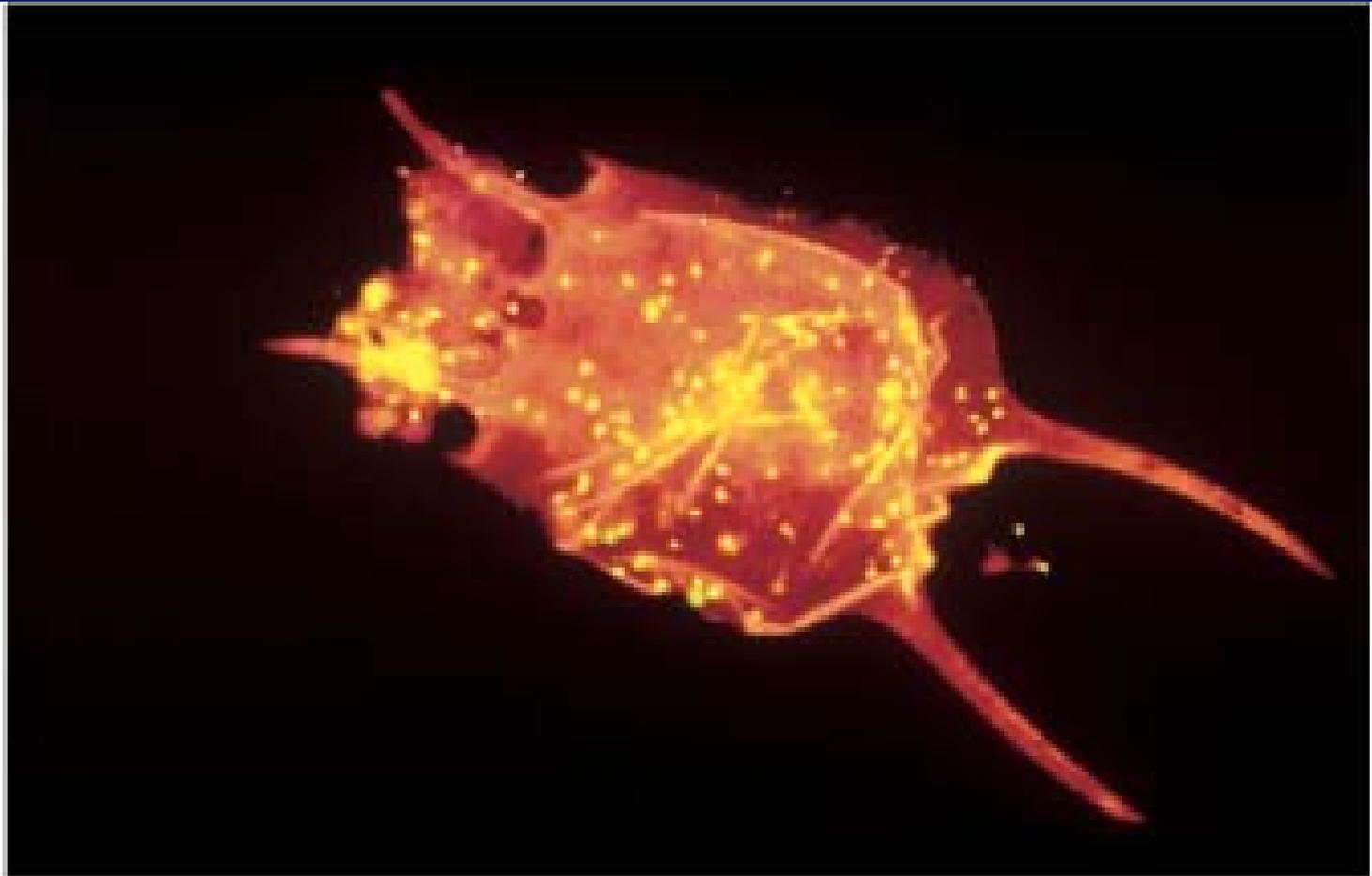


A Case of True Cholera

Il microorganismo che causa il Colera fu scoperto solo 25 anni dopo la morte di Snow (avvenuta nel 1858) grazie al lavoro di Robert Koch.



- *V. cholerae* vive in ambiente acquatico attaccato ad alghe, crostacei o copepodi (zooplankton).
- Quando le condizioni generali mutano (cambiamenti in temperatura, salinità, disponibilità di nutrienti) *V. cholerae* si replica e sopravvive per anni in un ciclo allo stato libero, per poi ritornare allo stato “dormiente” se le condizioni ambientali divengono quelle di partenza. Allo stato dormiente il Vibrione non può essere coltivato.



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

PATOGENESI

Via orale

- attraversa la barriera gastrica (nonostante sia molto labile in ambiente acido)
- colonizza l'intestino tenue
- replicazione
- liberazione di una ***esotossina***
- ipersecrezione di acqua ed elettroliti.

Esotossina

Frammento legante B

Recettori specifici per l'orletto a spazzola degli enterociti



traslocazione del frammento A



Frammento attivante A

Rilascio subunità A1



stimolazione adenilciclastasi nella forma attiva



aumentata sintesi AMP ciclico con accumulo intracellulare



accumulo di calcio
secrezione attiva di cloruri e forse bicarbonati

SINTOMATOLOGIA

Dopo un breve periodo di incubazione (da due ore a 5 giorni) compare diarrea acquosa, senza dolore né febbre, che può essere accompagnata da vomito.

La **diarrea** è sostenuta dall'azione di una tossina prodotta dal Vibrione

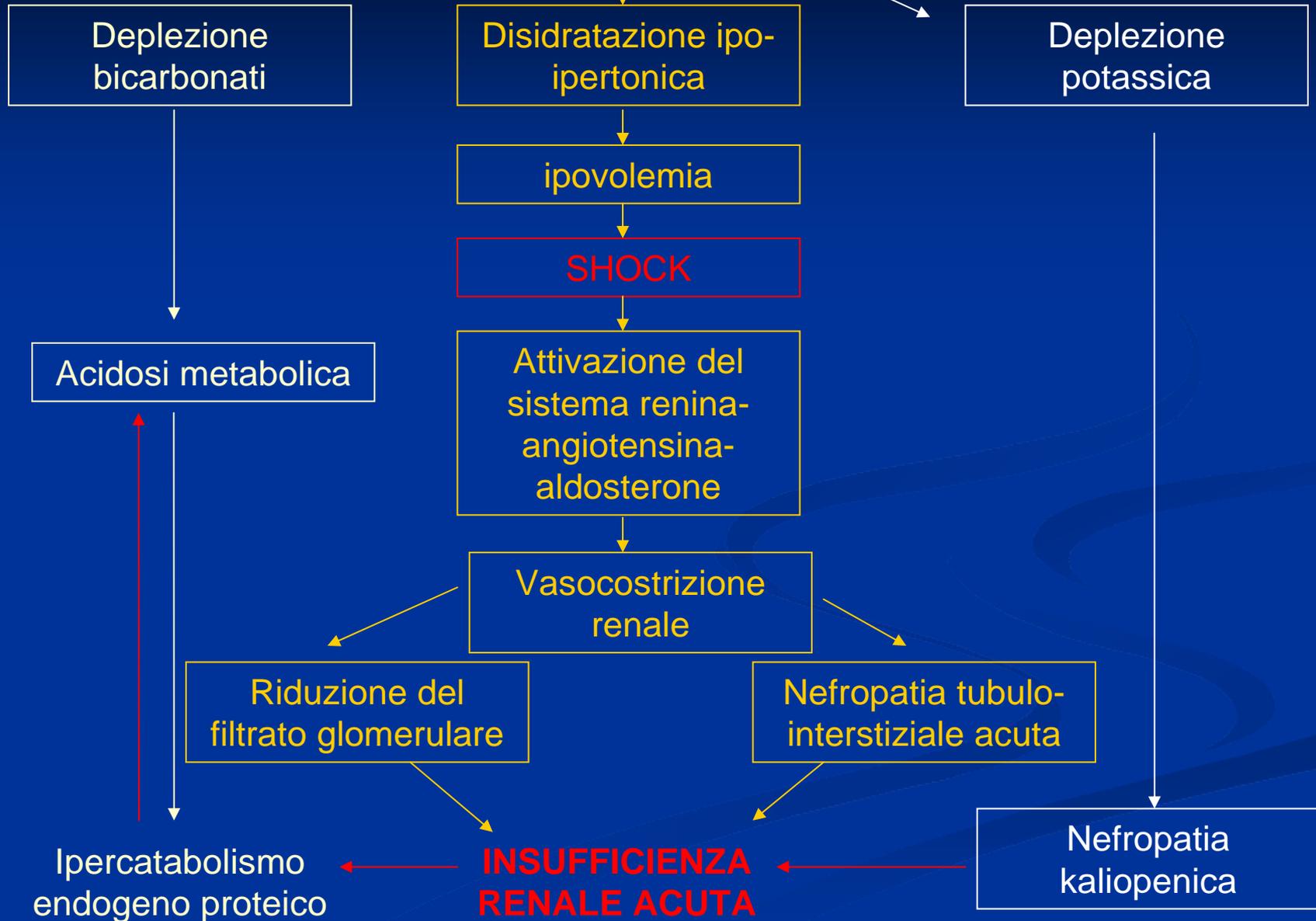
La maggior parte degli individui infetti non sviluppano la malattia, sebbene il batterio sia svelabile nelle loro feci per 7-14 giorni.

Più dell'80% degli episodi di malattia sono episodi di diarrea acquosa lievi o moderati.

Meno del 20% dei soggetti ammalati sviluppa la malattia grave con scariche diarroiche continue e segni di **disidratazione** severi (**shock**), crampi alle gambe ed **insufficienza renale**.

Individui con un calo delle difese immunitarie (bambini malnutriti, persone con AIDS) sono a maggior rischio di morte se infettati dal Vibrione).

DIARREA



DIAGNOSI

- Osservazione del Vibrione in campo oscuro con o senza antisieri specifici
- Esame colturale con antibiogramma
- PCR
- Test rapidi al letto dell'ammalato

Table 1 Comparison of three rapid diagnostic assays for the detection of *Vibrio cholerae* O1 in stool

	SMART™	Institut Pasteur dipstick	Medicos™ Cholera Dip Stick
Mechanism	Monoclonal–polyclonal sandwich	Monoclonal antibody	Mechanism not disclosed by manufacturer
Target	Antigen A of <i>V. cholerae</i> O1 LPS	<i>V. cholerae</i> O1 LPS	Unknown
Time for test performance in minutes (per manufacturer)	15	10	10
Storage	Refrigeration for long-term storage	Room temperature	Refrigeration for long-term storage
Cost	\$14/device	Not yet commercially available	\$4/dipstick

LPS, lipopolysaccharide.



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

Terapia

- Con un approccio tempestivo ed efficace la letalità è bassissima (<1%)
- IDRATAZIONE
 - Nei casi lievi e moderati la somministrazione precoce di Sali Reidratanti Orali è la terapia di scelta e riduce drammaticamente la letalità. Per ragioni di tempo andrebbero somministrati anche da personale non medico a casa del paziente
 - Nei casi più gravi occorre l'utilizzo di fluidi per via endovenosa
- Antibiotici
 - non sono salvavita ma possono ridurre la durata della malattia e il volume dei fluidi necessari alla reidratazione

IDRATAZIONE

- Va somministrata immediatamente
- L'alimentazione e l'allattamento dei bambini devono continuare
- La reidratazione orale si ottiene sciogliendo un sacchetto dei Sali reidratanti orali in un litro di acqua sicura somministrata in piccole quantità ad intervalli regolari continuamente.
- In caso di indisponibilità dei Sali reidratanti orali può essere preparata una soluzione in casa sciogliendo mezzo cucchiaino di sale e sei cucchiaini di zucchero in un litro d'acqua sicura





Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

Prevenzione e controllo

- Sistema di sorveglianza pronto ed efficiente, che in caso di epidemia porti ad una risposta coordinata
- Sistema preventivo di valutazione del rischio potenziale considerando la stagionalità (spesso stagione calda e piovosa) ed i siti delle epidemie in atto
- Avere acqua pulita ed un sistema fognario efficiente
- Utilizzare misure di igiene nella preparazione dei cibi
- Consapevolezza da parte della popolazione circa le misure preventive

Prevenzione e controllo

- Semplici misure come lavaggio scrupoloso delle mani specialmente prima della preparazione dei cibi e prima di mangiare, cottura attenta di cibo, consumare il cibo quando è caldo, bollire o trattare l'acqua prima di bere
- Terapia precoce domiciliare
- Vaccini orali sicuri sono disponibili: WC/rBS, WC/rBS variante, CVD 103-HgR vaccine
- Rimane da capire quale sia la strategia di utilizzo migliore
 - Viaggiatori
 - Emergenze epidemiche
 - Di massa in aree endemiche o a rischio?
 - Come?
 - Quando?
 - Costi

Sistema di notifica

- I casi di Colera vanno notificati al WHO
- Il numero attuale di casi è considerato essere molto maggiore di quanto notificato a causa di sistemi di sorveglianza scarsi e *under-reporting* (paura di sanzioni, perdita di turismo, etc.)
- Il WHO stima che i casi ufficialmente riportati siano il 5-10% dei casi reali nel Mondo
- Ciononostante dal 2005 si è assistito ad un drammatico aumento dei casi notificati e dei Paesi in cui la malattia è presente
- Un'informazione accurata e trasparente al pubblico determina più efficaci misure di controllo della malattia

Per i viaggiatori verso aree a rischio

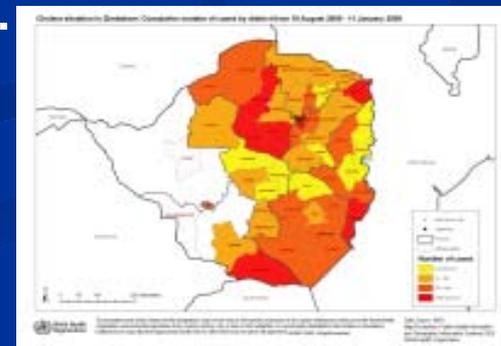
- Evitare acqua e cibo non sicuri (incluso il GHIACCIO)
- *BOIL IT, COOK IT, PEEL IT, OR FORGET IT*
- Bere solo acqua bollita o disinfettata con cloroquina o altri disinfettanti.
- Acqua gasata, soft drink, the, caffè, birra, vino altre bevande imbottigliate sono in genere sicuri.
- Mangiare cibo ben cotto e ancora caldo quando consumato.
- Evitare frutti di mare e frutta non sbucciata
- Bollire il latte non pastorizzato prima di berlo
- Gelati da fonti non sicure possono dare malattia
- Avere con sé Sali reidratanti
- Vaccino orale

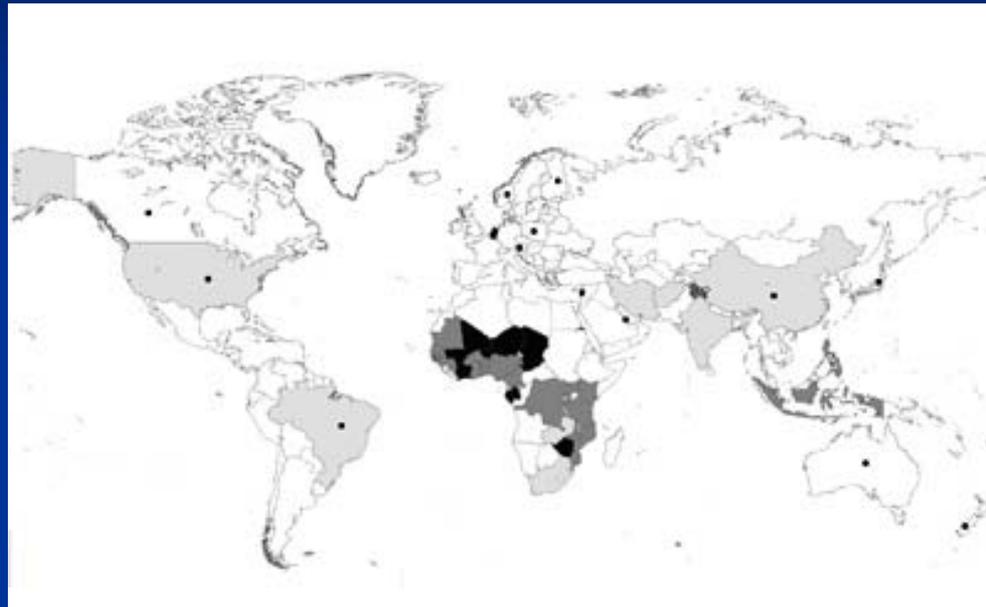
Impatto globale...

- I disastri naturali ed “umani” accrescono il rischio di epidemie di Colera a causa delle condizioni di sovraffollamento nei campi di rifugiati, scarsa igiene, scarsa disponibilità di acqua pulita, etc.
- Ad esempio nella crisi del Ruanda nel 1994 epidemie di colera causarono almeno 48.000 casi e 23.800 morti in un mese, nei campi di rifugiati.
- Oltre alle sofferenze umane, le epidemie di Colera causano la distruzione delle strutture economiche e sociali ed impediscono lo sviluppo.
- Reazioni di panico non giustificate (chiusura di frontiere, embargo per l'esportazione dei cibi, etc.). Ad esempio l'epidemia di Colera del 1991 in Perù causò un danno di 770 milioni di Dollari per l'embargo dei cibi e per le ripercussioni sul turismo.

Attuale maggiore focolaio epidemico in Zimbabwe

- 91.164 casi e 4.037 morti sono segnalati dalle Autorità locali dall'inizio dell'epidemia (Agosto 2008)
- La letalità è scesa dal 6% di Gennaio al 2,3% della seconda settimana di Marzo
- Grazie all'azione del WHO vi è stata una significativa riduzione del numero dei casi e del morti
- 365 Centri per il trattamento del Colera sono attivi nel Paese ed hanno ridotto il tasso di letalità a valori ancora più bassi nelle ultime settimane (1-2%)
- Alti numeri di casi sono segnalati anche in Paesi limitrofi (Sud Africa)
- Gli esperti del WHO in salute pubblica, acqua, sanificazione, logistica e mobilitazione sociale sono tutt'ora al lavoro.





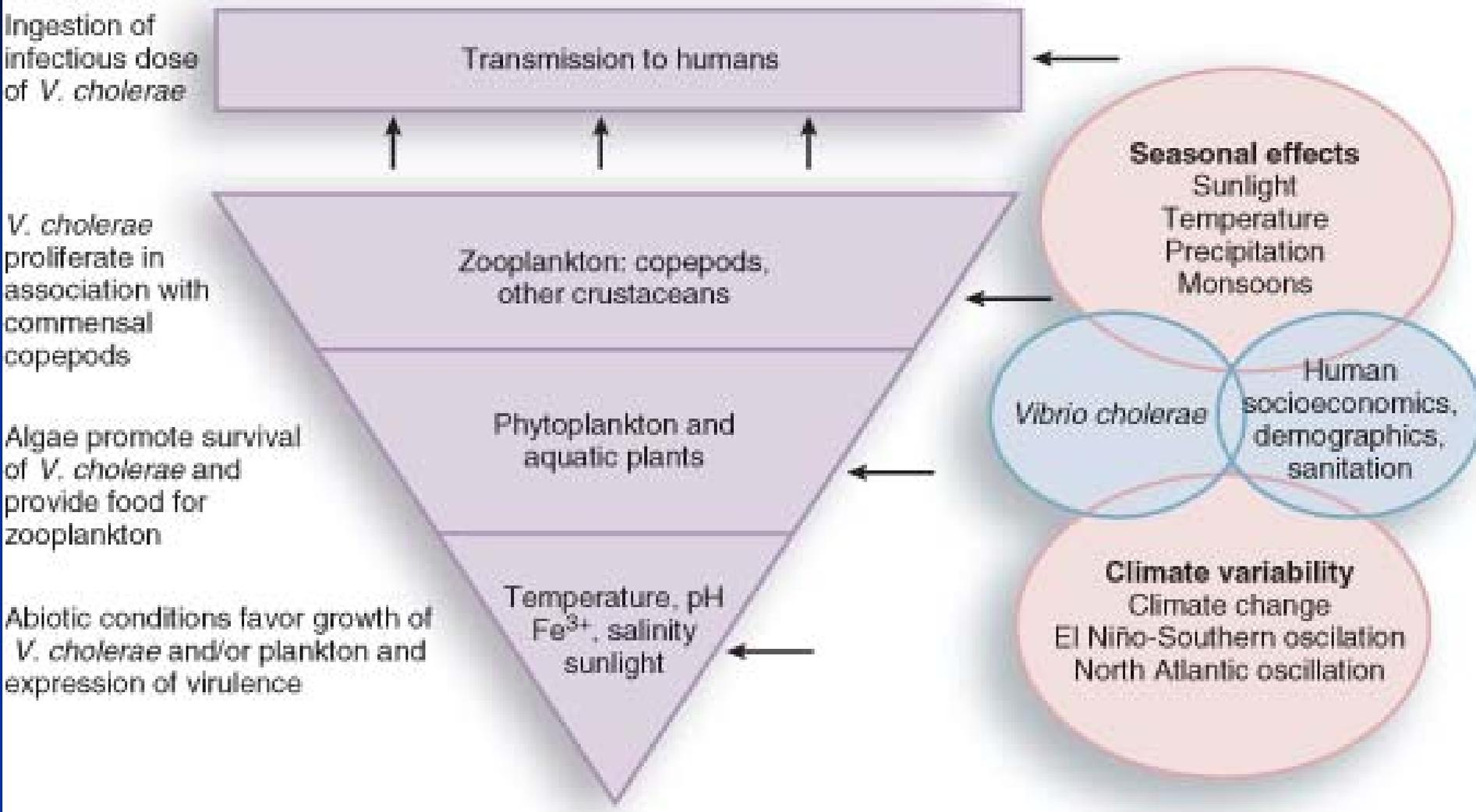
Case fatality rate (%)/
Taux de létalité

0 - 0.9
1 - 4.9
=> 5

● Imported cholera cases/
cas importée de choléra

Colera e clima...

- Le epidemie avvengono in genere durante le stagioni calde
- I cambiamenti climatici e la variabilità climatica possono essere fattori che modificano l'epidemiologia del Vibrione. L'oscillazione a Sud di El Niño, ad esempio, è associata alla trasmissione del Colera
- Tale oscillazione determina il riscaldamento di acque normalmente fredde delle coste pacifiche del Perù aumentando la proliferazione di phytoplankton, zooplankton e *V. cholerae*
- Le condizioni ambientali possono anche stimolare l'espressione di geni di virulenza



CONCLUSIONI

- Il Colera è una patologia potenzialmente fatale attualmente endemica o epidemica in diverse regioni del Mondo
- Il colera rimane una minaccia globale ed uno degli indicatori dello sviluppo sociale di un Paese. E', infatti, ancora un rischio sempre presente in molti paesi ed in ogni parte del Mondo dove le fonti d'acqua, la sicurezza del cibo, un adeguato sistema fognario non sono garantite (es. profughi)
- E' potenzialmente prevenibile e curabile in tutti i casi
- Il rischio per i viaggiatori in aree endemiche o con epidemie in atto è basso se si rispettano le norme profilattiche
- Il rischio di importare casi con le immigrazioni di massa è possibile ma basso a causa del breve periodo di incubazione e della sintomatologia acuta.
- L'aumento della temperatura del globo ed in particolare delle acque potrebbe causare nei prossimi anni uno scenario diverso per il nostro Paese. Pertanto non va abbassata la guardia circa i sistemi di sorveglianza delle Malattie Infettive

Grazie per
l'attenzione