

PROF. S. D. FERRARA
DIRETTORE
SEDE DI MEDICINA LEGALE
DIPARTIMENTO DI
MEDICINA AMBIENTALE E
SANITA' PUBBLICA



PROF. G. THIENE
DIRETTORE
SERVIZIO DI PATOLOGIA
CARDIOVASCOLARE
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE MEDICO DIAGNOSTICHE E
TERAPIE SPECIALI

UNIVERSITÀ DI PADOVA

PROF. A. DEMORI
DIPARTIMENTO DI
MEDICINA LEGALE, DEL LAVORO,
PSICOLOGIA MEDICA E CRIMINOLOGIA



UNIVERSITÀ DI GENOVA

PROCEDIMENTO PENALE N°3644/08 R.G.N.R.

ATTI RELATIVI AL DECESSO DI GIUSEPPE UVA

RELAZIONE PRELIMINARE

INDICE

PROFILO METODOLOGICO _____ 3

DATI DOCUMENTALI _____ 5

Dati Circostanziali _____ 5

Dati Clinici _____ 6

Dati Tecnico-Consulenziali _____ 13

Dati Collegiali Peritali _____ 25

SEZIONE 1. ACCERTAMENTO ANATOMO-ISTOPATOLOGICO _____ 31

Materiale Pervenuto _____ 31

Operazioni Necro-Settorio-Ispettive _____ 32

Reperti Macroscopici Cardiaci _____ 32

Diagnosi Macroscopica _____ 33

Reperti Istologici _____ 33

Diagnosi Anatomo-Istopatologica _____ 34

SEZIONE 2. ACCERTAMENTO TOSSICOLOGICO-FORENSE _____ 41

Materiale Cadaverico _____ 41

Analisi Chimico-Tossicologiche _____ 43

Risultati _____ 48

SEZIONE 3. ACCERTAMENTO GENETICO-FORENSE _____ 50

Reperto _____ 50

Analisi Genetico-Forense	51
Diagnosi Generica Di Sangue – Combur Test	51
Diagnosi Generica Di Sangue Mediante Tlc	51
Risultati	52

SINOSSI CIRCOSTANZIALE – CLINICO – DOCUMENTALE - CONSULENZIALE **53**

Sinossi Circostanziale e Clinico-Documentale (Allegato 1)	53
Sinossi delle Consulenze Tecniche	55
Dott. Motta (Consulente Tecnico del Pubblico Ministero, Allegato 1)	55
Dott.ssa Vignali (Consulente Tecnico del Pubblico Ministero, Allegato 2)	55
Prof. Tavani (Consulente Tecnico del Dott. Fraticelli, Allegato 3)	58
Dott. Locatelli (Consulente Tecnico del Dott. Fraticelli, Allegato 4)	60

SINOSSI DELLE RISULTANZE PERITALI PRELIMINARI **62**

Accertamento Anatomo-Istopatologico	62
Accertamento Tossicologico-Forense	62
Accertamento Genetico-Forense	62

CONSIDERAZIONI MEDICO-LEGALI PRELIMINARI **63**

Osservazioni Anatomo-Istopatologiche	63
Osservazioni Farmaco-Cinetiche e Farmaco-Dinamiche	64
Caratterizzazione del soggetto in esame	64
Farmacocinetica degli xenobiotici psicoattivi somministrati	65
Effetto farmaco-dinamico combinato degli xenobiotici psicoattivi	84
Xenobiotici – rilevanza causale	90
Osservazioni Genetico-Forensi	101
Condotta dei Sanitari	101

CONCLUSIONI PRELIMINARI _____ 102

ACCERTAMENTI DA COMPLETARE _____ 103

Esame Necroscopico del Cadavere Esumato _____ 103

Accertamento Genetico-Forense Completo _____ 103

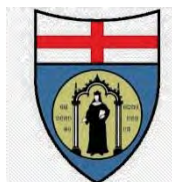
Accertamento Farmaco-Genetico _____ 104

PROF. S. D. FERRARA
DIRETTORE
SEDE DI MEDICINA LEGALE
DIPARTIMENTO DI
MEDICINA AMBIENTALE E
SANITA' PUBBLICA



PROF. G. THIENE
DIRETTORE
SERVIZIO DI PATOLOGIA
CARDIOVASCOLARE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO
DIAGNOSTICHE E TERAPIE SPECIALI

PROF. A. DEMORI
DIPARTIMENTO DI
MEDICINA LEGALE,
DEL LAVORO,
PSICOLOGIA MEDICA E
CRIMINOLOGIA



ILL.MO SIG. CONS.
ORAZIO MUSCATO
GIUDICE MONOCRATICO
TRIBUNALE DI VARESE

OGGETTO: PROCEDIMENTO PENALE N°3644/08 R.G.N.R.
ATTI RELATIVI AL DECESSO DI GIUSEPPE UVA

Il 05.07.11 la S.V. Ill.ma nominava un Collegio composto dai Professori A. Demori, del Dipartimento di Medicina Legale dell'Università di Genova, G. Thiene, Direttore del Servizio di Patologia Cardiovascolare e S. D. Ferrara, Direttore della Sede di Medicina Legale dell'Università di Padova e della S.C. di Tossicologia Forense e Antidoping dell'Azienda Ospedaliera di Padova, nel novero del Procedimento Penale indicato in oggetto e relativo a

GIUSEPPE UVA

nato a Caravate (VA) il 17.02.1965, residente a Varese (VA) in via Monsignor del Frate, nr. 18.

Erano formulati i seguenti quesiti.

“Dicano i periti, esaminati gli atti del fascicolo e, in particolare, la documentazione sanitaria in essi contenuta e, ove necessario, acquisitane altra presso le strutture sanitarie pubbliche o private che hanno avuto in cura, anche precedentemente ai fatti del processo, Giuseppe Uva, nonché dal Medico di base del predetto, espletate le necessarie indagini tossicologiche sui materiali organici e gli accertamenti istologici sui campioni tissutali prelevati dei quali si autorizza l’acquisizione da parte dei Periti, eseguita altresì ogni ulteriore indagine ritenuta opportuna, quali siano state le cause della morte di Giuseppe Uva e, in particolare:

- se il trattamento farmacologico effettuato in relazione alle condizioni cliniche (crisi psicomotoria e intossicazione etilica) in cui il de cuius era giunto in ospedale, e tenuto conto dei farmaci precedentemente somministrati a Uva Giuseppe al momento del suo arrivo al reparto di Psichiatria, sia da considerarsi adeguato sulla base delle linee guida all’uopo esistenti;*
- se possa essere valutata la presenza di una patologia cardiaca acuta come causa di morte anche in relazione ad uno stato di stress;*
- se la somministrazione della benzodiazepina in flebo alla dose in cui fu praticata nel reparto di Psichiatria dell’Ospedale di Circolo di Varese sia sufficiente, in un soggetto che presenti le condizioni cliniche di Giuseppe Uva, a determinare un arresto cardiorespiratorio tenuto conto dei farmaci somministrati precedentemente all’ingresso del de cuius presso il reparto di Psichiatria.*

Precisino comunque i Periti se, nel caso sottoposto alla loro attenzione, siano ravvisabili errori e/o inosservanze di doverose regole di condotta medica, di qualsiasi natura, dell’odierno imputato e, nell’ipotesi di risposta positiva, se siano legate da nesso di causa con l’exitus.

Il tribunale specifica che i Periti come da quesito sono stati tra l’altro autorizzati ad eseguire ogni ulteriore indagine ritenuta opportuna e che pertanto la valutazione della necessità di esaminare i pantaloni del de cuius in sequestro e di procedere all’eventuale riesumazione del cadavere è loro demandata se necessari per rispondere al quesito. In tale ipotesi potranno avvalersi di ausiliari fermo restando per le parti la possibilità di integrare i propri consulenti tecnici”.

PROFILO METODOLOGICO

Il caso per cui si procede implica l'espletamento del rilievo e della comparata disamina dei dati e delle fasi desumibili da quanto esposto di seguito.

1. Dati documentali:
 - a. circostanziali;
 - b. clinici;
 - c. tecnico-consulenziali;
 - d. collegiali peritali.
2. Sezione 1. Accertamento anatomico-istopatologico:
 - a. reperti macroscopici cardiaci;
 - b. diagnosi macroscopica;
 - c. reperti istologici;
 - d. diagnosi anatomico-istopatologica.
3. Sezione 2. Accertamento tossicologico-forense:
 - a. materiale cadaverico;
 - b. analisi chimico-tossicologiche;
 - c. risultati.
4. Sezione 3. Accertamento genetico-forense:
 - a. reperto;
 - b. analisi genetico-forensi;
 - c. risultati.
5. Sinossi circostanziale - clinico - documentale - consulenziale.
6. Sinossi risultanze peritali preliminari:
 - a. accertamento anatomico-istopatologico;
 - b. accertamento tossicologico-forense;
 - c. accertamento genetico-forense.

7. Considerazioni Medico-Legali preliminari:
 - a. osservazioni anatomo-istopatologiche;
 - b. osservazioni farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche;
 - c. osservazioni genetico-forensi;
 - d. condotta dei sanitari.
8. Conclusioni preliminari.
9. Completamento accertamenti:
 - a. esame necroscopico del cadavere esumato;
 - b. accertamento genetico-forense completo;
 - c. accertamento farmaco-genetico.

DATI DOCUMENTALI

La disamina del caso si è giovata dell'analisi della documentazione non sanitaria e sanitaria fornita, il cui elenco è riportato di seguito.

DATI CIRCOSTANZIALI

- Decreto del GUP del Tribunale di Varese che dispone il giudizio di Fraticelli Carlo, n. 3644/08 R.G. N.R. - n. 5413/09 R.G. GUP datato 1.12.10 [pagine 3].
- Verbale d'udienza datato 5.04.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 33].
- Verbale d'udienza datato 30.04.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 48].
- Verbale d'udienza datato 31.05.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 96].
- Verbale d'udienza datato 7.06.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 126].
- Verbale d'udienza datato 14.06.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 114].

- Verbale d'udienza datato 21.06.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 122].
- Verbale d'udienza datato 5.07.2011, redatto da fonoregistrazione. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 15].
- Verbale d'udienza datato 5.07.2011, manoscritto. Tribunale di Varese, Sezione Monocratica. Procedimento penale n. 448/11 R.G.T. - n. 3644/08 RG. NR. a carico di Fraticelli Carlo [pagine 10].

DATI CLINICI

- Documentazione relativa a ricoveri ed accessi al Pronto Soccorso (in copia conforme all'originale) effettuati da Uva Giuseppe presso il Presidio Ospedaliero di Varese - Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi":
 1. *cartella clinica relativa al ricovero dal 06.02.1994 al 11.02.1994 presso l'U.O. di Dermatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese [pagine 17];*
 2. *cartella clinica relativa al ricovero dal 27.10.1994 al 03.11.1994 presso l'U.O. di Dermatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese [pagine 21];*
 3. *modulo di richiesta consulenza dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 14.04.1998 [pagine 1];*
 4. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 16.04.1998 [pagine 1];*
 5. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 19.04.1998 [pagine 1];*
 6. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese con relativo verbale di Pronto Soccorso datati 10.06.1999 [pagine 2];*

7. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 15.12.1999 [pagine 1];*
8. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 21.07.2000 [pagine 1];*
9. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 20.08.2000 [pagine 11];*
10. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 24.12.2000 [pagine 3];*
11. *scheda di accesso all'ambulatorio di Medicina dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 08.04.2001 [pagine 7];*
12. *cartella clinica relativa al ricovero dal 08.04.2001 al 13.04.2001 presso l'U.O. di Chirurgia Generale 2 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese [pagine 28];*
13. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 21.06.2001 [pagine 1];*
14. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 07.09.2002 [pagine 1];*
15. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 27.01.2004 [pagine 2];*
16. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 22.02.2004 [pagine 2];*
17. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 20.07.2004 [pagine 2];*
18. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 10.03.2006 [pagine 2];*
19. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 11.03.2006 [pagine 3];*

20. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 16.03.2006 [pagine 1];*
21. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 19.03.2006 [pagine 2];*
22. *scheda di accesso all'ambulatorio di Medicina dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese con relativo verbale di Pronto Soccorso datati 20.03.2006 [pagine 6];*
23. *scheda di accesso all'ambulatorio di Medicina dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 24.03.2006 [pagine 2];*
24. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 25.03.2006 [pagine 2];*
25. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 26.03.2006 [pagine 2];*
26. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 28.03.2006 [pagine 1];*
27. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 15.05.2006 [pagine 2];*
28. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 11.06.2006 [pagine 1];*
29. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 14.06.2006 [pagine 1];*
30. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 16.06.2006 [pagine 2];*
31. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 19.06.2006 [pagine 1];*

32. *scheda di accesso all'ambulatorio di Traumatologia dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 22.06.2006 [pagine 2];*
33. *scheda di accesso all'ambulatorio di Medicina dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 25.06.2006 [pagine 2];*
34. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 28.06.2006 [pagine 1];*
35. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 01.07.2006 [pagine 1];*
36. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 24.07.2006 [pagine 1];*
37. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 21.02.2007 [pagine 3];*
38. *scheda di accesso all'ambulatorio 3 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e scheda di valutazione del paziente del 118 datati 03.11.2007 [pagine 2];*
39. *scheda di accesso all'ambulatorio 3 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 05.11.2007 [pagine 2];*
40. *scheda di accesso all'ambulatorio 1 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 11.02.2008 [pagine 2];*
41. *scheda di accesso all'ambulatorio 1 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 13.03.2008 [pagine 5];*
42. *scheda di accesso all'ambulatorio 1 dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese e relativo verbale di Pronto Soccorso datati 16.04.2008 [pagine 3];*
43. *verbale di pronto soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese datato 13.06.2008 [pagine 2];*

44. *cartella clinica relativa al ricovero del 14.06.2008 presso l'U.O. di Psichiatria dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese [pagine 40].*
- Documentazione relativa a ricoveri ed accessi al Pronto Soccorso (in copia conforme all'originale) effettuati da Uva Giuseppe presso i Presidi Ospedalieri di Luino e Cittiglio - Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" di Varese:
1. *cartella clinica relativa al ricovero dal 06.11.1994 al 08.11.1994 presso l'U.O. di Medicina Uomini di Circolo "Fondazione Macchi" Presidio del Verbano [pagine 25];*
 2. *cartella clinica relativa al ricovero dal 19.07.1995 al 20.07.1995 presso l'U.O. di Chirurgia Uomini di Circolo "Fondazione Macchi" Presidio del Verbano [pagine 21];*
 3. *cartella clinica relativa al ricovero del 29.09.1997 presso l'U.O. di Chirurgia Uomini di Circolo "Fondazione Macchi" Presidio del Verbano [pagine 15];*
 4. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 02.05.2002 [pagine 1].*
 5. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 20.09.2002 [pagine 1];*
 6. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 04.08.2003 [pagine 1];*
 7. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 09.12.2003 [pagine 1];*
 8. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 27.01.2004 [pagine 1];*
 9. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 27.01.2004 [pagine 4];*
 10. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 17.05.2004 [pagine 2];*
 11. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 19.05.2004 [pagine 1];*

12. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 28.03.2005 [pagine 1];*
 13. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 03.07.2005 [pagine 1];*
 14. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 18.08.2005 [pagine 1];*
 15. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 11.11.2005 [pagine 3];*
 16. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 14.03.2006 [pagine 1];*
 17. *verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo "Fondazione Macchi" presidio del Verbano datato 22.03.2006 [pagine 1].*
- Documentazione della Casa di Cura "La Quiete Hospital s.r.l." di Varese con allegati i referti delle analisi effettuate da Uva Giuseppe in data 23.04.2002 e 19.07.2003 [pagine 9].
 - Verbale di Pronto Soccorso datato 30.08.2002 dell'Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate - Presidio Ospedaliero di Angera circa l'accesso al Pronto Soccorso effettuato da Uva Giuseppe [pagine 1].
 - Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso il Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio [pagine 1].
 - Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso il Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Saronno - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio [pagine 1].
 - Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso il Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Tradate - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio [pagine 1].

- Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso il Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Gallarate - Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate [pagine 1].
- Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso il Pronto Soccorso del Presidio Ospedaliero di Somma Lombardo - Azienda Ospedaliera "S. Antonio Abate" di Gallarate [pagine 1].
- Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso la Casa di Cura "Fondazione Gaetano e Piera Borghi" di Brebbia [pagine 1].
- Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso la Casa di Cura "Humanitas Mater Domini" di Castellanza [pagine 1].
- Comunicazione relativa ad assenza di ricoveri e/o prestazioni a nome di Uva Giuseppe presso la Casa di Cura "Le Terrazze" di Cunardo [pagine 1].
- Autocertificazione redatta dalla Dott.ssa Patrizia Anzani in cui dichiara di non essere in possesso di documentazione sanitaria inerente il proprio assistito e di non aver mai avuto occasione di visitarlo [pagine 1].

DATI TECNICO-CONSULENZIALI

Si riportano di seguito alcune parti ritenute salienti delle Consulenze Tecniche note al Collegio Peritale.

- *Relazione di Consulenza Tecnica Medico-Legale del Dott. Marco Motta sulle cause della morte di Uva Giuseppe, presenti 29 foto in allegato [pagine 15].*

“Il giorno 17.06.08, sono stato incaricato dal Chiar.mo Dott. A. Abate, S. Procuratore della Repubblica in Varese, di procedere ad ispezione esterna ed a necropsia del cadavere di Uva Giuseppe di anni 43 (nato a Caravate (VA) il 17.02.65), in vita residente a Varese, via Monsignor del Frate 18, artigiano.

L'indagine verteva sul seguente quesito proposto dal Magistrato: “svolga il CT tutti gli accertamenti necessari, compresi l'esame esterno e quello autoptico sul cadavere di Uva Giuseppe, attualmente giacente presso l'Ospedale di Varese, al fine di indicare le cause, l'epoca e le modalità del decesso. Acquisisca, se necessario, le documentazioni sanitarie esistenti relative a pregresse patologie presso strutture pubbliche o private, o dai parenti. Provveda a redigere verbale di tutte le operazioni ed ai prelievi organici necessari per successivi accertamenti, anche di natura tossicologica. Utilizzi, per le operazioni, personale ausiliario e mezzo proprio, consegnando la relazione entro 60 giorni a decorrere da oggi”.

Le operazioni presero inizio alle ore 8.30 del 20.06.2008 presso l'Ospedale di Varese, alla presenza del C.T.P. nominato, Dott.ssa Rocco, poi sostituita dalla Dott.ssa Celli. Stando a quanto riportato in atti si apprende che Uva Giuseppe, fermato da una pattuglia di Carabinieri in una via cittadina, in quanto intento alla rimozione di transenne apposte dalla amministrazione civica, attorno alle ore 3 del 14.06.08, venne accompagnato alla locale caserma. Ivi si richiese l'intervento dapprima della guardia medica e successivamente del 118, con attuazione di trattamento sanitario obbligatorio ed invio del paziente al locale ospedale. Accolto con diagnosi di sindrome delirante acuta ed avviato al servizio di psichiatria, venne sottoposto a sedazione farmacologica. Nel corso della degenza, controlli ematochimici con rilievo di alcolemia pari a 1,6 g/L. Comparsa d'improvvisa cianosi con intervento dei rianimatore e prosecuzione delle

manovre per circa un'ora con constatazione del decesso alle ore 11.10 del 14.06.08. Viene riferita in anamnesi orticaria cronica in trattamento cortisonico.

REPERTI NECROSCOPICI

Ispezione esterna.

Il cadavere giace supino sul tavolo anatomico dell'Ospedale di Varese, ed indossa: maglietta e pannolone. In data 17.06.08 come da accordi con il Magistrato, si è attuata una prima ispezione esterna, scattando alcune foto.

Le operazioni sono poi proseguite il 20.06.08 alla presenza del CTP regolarmente nominato, Dott.ssa Rocco.

Trattasi del cadavere ben conservato di un uomo della apparente età di anni 50-55 lungo cm 182 circa, di complessione corporea regolare (peso stimato 75 kg). All'atto della prima ispezione il cadavere indossava un pannolone ed una maglietta bianca con alcune scritte, esente da discontinuazioni, che viene accantonata.

Temperatura cadaverica, al termotatto, come da cella frigorifera. Rigor labile alle varie sedi articolari; abbondanti ipostasi violaceo-rossastre, fisse alla digitopressione, alle regioni declivi rispetto alla giacitura supina con presenza di alcune pseudo-ecchimosi in regione dorsale alta.

All'esame regionale: tatuaggio indecifrabile alla spalla destra e sfumatissima cicatrice chirurgica in fossa iliaca destra. Area ecchimotica rossastra del diametro di circa 5 cm alla radice della piramide nasale, lato destro, in assenza di mobilità abnormi o di imbrattature ematiche alle narici. Piccola ecchimosi rosso-violacea al margine esterno della commissura palpebrale sinistra. Ecchimosi rosso-violacea alla faccia dorsale della mano sinistra, in corrispondenza della I metacarpo-falangea.

Piccola escoriazione tonda rosso-brunastra al dorso della spalla sinistra, sfumata ecchimosi escoriata della lunghezza di circa 1 cm in regione pettorale omolaterale ed alcune sfumatissime ecchimosi violacee, forse da afferramento o da manovre di saggio della sensibilità, al bicipite destro. Piccola escoriazione arrossata del diametro di 2 cm in regione infero-mammaria sinistra, ed altra ecchimosi escoriata rossastra di cm 3x1 circa alla porzione antero-inferiore dell'emitorace sinistro. Plurime polimorfe escoriazioni, variamente foggiate, tutte di ridotte dimensioni, alle regioni rotulee ed al terzo superiore della gamba sinistra. Recente agopuntura alla faccia dorsale dell'avambraccio destro. Null'altro di rilievo all'ispezione esterna.

Sezione Cadaverica

Capo: inciso e scollato il cuoio capelluto, la cui faccia profonda palesa tenue infiltrato galeale del diametro di circa 4 cm in regione frontale sinistra, con altra analoga area in occipitale controlaterale, si evidenzia e si asporta la calotta cranica, integra e di normale spessore. Dura e molli meningi lucide e normotese ed ispessite. Encefalo del peso stimato di 1570 g, con circonvoluzioni regolarmente configurate ma poco rilevate. Vasi del poligono pervi ed elastici; al taglio: corticale di aspetto normale; sostanza bianca compatta e omogenea. Ventricoli di volume regolare, contenenti liquor rosato in abbondante quantità; distinguibili le strutture capsulo-nucleari in assenza di macrolesioni a focolaio. Base cranica integra.

Collo: nulla ai vari piani cutaneo, fasciali e muscolari. Pervio il lume faringo-esofageo e quello laringo-tracheale, alle pareti del quale ultimo aderisce scarsa schiuma rosata. Pervi ed elastici i grossi vasi del collo, tiroide di volume regolare, con parenchima di aspetto normale. Rachide cervicale integro.

Torace: inciso e rimosso il piastrone sternale, integro, i polmoni appaiono discretamente iperespansi, con diffuse aderenze a destra. Sacco pericardico integro ed umettato di liquido rosato.

Cuore del peso di 380 g con lieve incremento del diametro trasverso; al taglio: miocardio inizialmente ipertrofico e modicamente sfiancato a sinistra, compatto ed a tratti con marezzature brunastre intramurali.

Coronarie con pareti elastiche e lume pervio lungo tutto il decorso.

Ispessimenti e con piccole formazioni nodulari ai lembi mitrali con placche calcifiche giallastre sottointimali superiormente alle semilunari aortiche. Polmoni pesanti 1200 g; bilateralmente pervi, all'ilo, i vasi venosi ed arteriosi, come anche i bronchi, ove compare abbondante schiuma brunastra. Al taglio: parenchima pallido, soffice e nelle regioni anteriori, brunastro a livello baso-dorsale per notevole imbibizione edematosa congestizia. Integro lo scheletro toracico, in assenza di rilevabili infiltrati ematici ai muscoli intercostali ed ai tessuti molli della parete esterna ove il tegumento ed il sottocute sono stati scollati in profondità.

Addome: incisa e divaricata la parete addominale, il peritoneo appare liscio, e lucente, con tenue umettatura brunastra tra i visceri.

Stomaco con scarsi residui alimentari nerastri tra i quali si riconoscono residui di verdura; feci formate normocromiche nel grosso intestino. Milza con capsula tesa, e parenchima compatto. Fegato proporzionato al soggetto, con superficie liscia e margini sottili, pesante 1690 g. Colecisti con molta bile fluida chiara; al taglio: parenchima epatico compatto, congesto e omogeneo.

Reni ben scapsulabili, pesanti 200 g ciascuno; distinguibili le due sostanze, entrambe pallide. Surreni con la sola corticale conservata. Aorta liscia ed elastica lungo tutto il decorso.

Vescica con molta urina citrina. Integro lo scheletro lombo pelvico. In corso di necropsia sono state scattate molteplici foto, e si sono prelevati frammenti pluriviscerali, per esami istologici, nonché campioni di liquidi e di visceri, immediatamente sigillati e surgelati, per verifiche chimico- tossicologiche.

REPERTI ISTOLOGICI

Ipofisi: blando ispessimento della capsula, discreta iperemia

Encefalo: replezione ematica della rete vasale subaracnoidea. Tessuto nervoso dissociato con slargamento degli spazi pericellulo-vasali.

Cuore: modesti ispessimenti intimi ai grossi rami coronarici epicardici: lume pervio ed ampio. Abbondante l'adipe epicardico che giunge a "compenetrare" il miocardio.

Fibrocellule diffusamente dissociate e frammentate; plurimi campi di ipercellularità interstiziale nei vari prelievi. Vi sono poi campi, embricati con le aree di infiltrazione adiposa, contrassegnati da ispessimenti fibrosi interstiziali a fini bande, congiunti ad alterazioni miocarditiche: ora in forma di assottigliamento ed ondularità delle fibrocellule, ora con quadri di "bande di contrazione".

Polmone: modesta antracosi microcristallina. Numerose cellule da "fumo". Distelectasia con prevalente enfisema acuto. Vasti campi edematoso-emorragici. Molteplici immagini di embolia adiposa.

Fegato: spiccata lipidosi a medie-piccole gocce degli epatociti, modesto edema degli spazi di Disse; intensa iperemia sinusoidale, numerosi granulociti nelle venule sovraepatiche ed in quelle porto- biliari.

Rene: diffusi rigonfiamenti e sfaldamenti post-mortali degli epiteli tubulari. Frequenti concrezioni calcaree tubulo-duttali.

Cute 1 (piramide nasale): non riconoscibili infiltrati ematici nel prelievo.

Cute 2 (dorso mano sinistra): numerosi infiltrati ematici dermici profondi/ipodermici, con fitta reazione cellulare granulocitaria monocitaria con presenza pure di qualche istiocita.

Cute 3 (ginocchio destro): piccoli infiltrati ematici dermici con eritrociti lisati e discreta reazione leucocitaria/istiocitaria.

Cute 4 (gamba sinistra): superficiale abrasione (praticamente perdita dello strato corneo) con sottostanti minimi infiltrati ematici dermici superficiali e vivace reazione granulocitaria; elementi reattivi in progredita involuzione.

Cute 5 (ipostasi): non infiltrati. Epidermide spessa e ipercheratosica.

DISCUSSIONE E RISPOSTA AI QUESITI

*Dalla globale valutazione di tutti gli elementi scaturiti nel corso delle differenti e successive fasi delle indagini, emergono le seguenti argomentazioni in risposta ai quesiti formulati dal Magistrato. Il decesso di Uva Giuseppe va iscritto ad acuto edema polmonare verificatosi in corso di trattamento sanitario obbligatorio in soggetto documentatamente in stato di conclamata **ubriachezza al momento dell'arrivo in ospedale**. I rilievi di laboratorio hanno infatti evidenziato un tasso di etanolo ematico pari a 1,6 g/litro. E' senz'altro possibile escludere che il soggetto abbia subito sollecitazioni traumatiche significative ai fini del determinismo del decesso. Infatti, nel corso delle indagini condotte si è osservata solo ed esclusivamente una modestissima lesività tegumentaria costituita da limitate ecchimosi e da piccole escoriazioni, conseguenti a microtraumi di tipo contusivo, forse da impatto contro superficie rigida, del tutto compatibili con le pur accorte manovre di contenzione attuate durante i vari trasferimenti ai quali il soggetto è stato sottoposto. Le stesse vengono dettagliatamente documentate dalle molteplici fotografie allegate all'elaborato, che bene comprovano trattarsi esclusivamente di microecchimosi e di piccole escoriazioni.*

Di tutto rilievo, ai fini del preciso inquadramento del meccanismo che ha condotto al determinismo dell'acuto edema polmonare terminale produttivo del decesso, la verifica chimico-tossicologica sui vari prelievi appositamente allestiti. Questa, ha infatti comprovato nei vari prelievi esaminati, la presenza di rilevanti concentrazioni di etanolo ematico (0.75 g/litro) con concentrazione nell'urina di ben 1.83 g/litro.

Questi livelli presenti nei liquidi cadaverici, sono comprovatamente espressivi di una fase di smaltimento dell'alcol assunto, risultando infatti comprovato che al momento

dell'accettazione in ospedale l'alcolemia era di 1.6 g/litro. Richiamata anche la comprova della presenza dei principi attivi dei farmaci antipsicotici, sedativi ed ansiolitici somministrati all'uomo, emerge la compatibilità tra il sinergismo delle varie sostanze, assunte o somministrate, al determinismo di un'azione depressiva sulle strutture nervose centrali sfociata nel quadro di insufficienza cardiorespiratoria con susseguente edema polmonare terminale. Il decesso dell'uomo è stato verificato nel reparto di psichiatria dell'Ospedale di Varese ore 11.10 del 14.06.08.”

- Integrazione del parere Medico-Legale a cura del Dott. Marco Motta [pagine 4].

“(…) Il cadavere quando è giunto in sala anatomica indossava solo i seguenti indumenti: maglietta bianca con scritte, esente da discontinuazioni, e pannolone igienico ospedaliero. Non erano presenti altri indumenti, quindi non sono stati descritti. Nel fascicolo sono allegate molteplici foto del cadavere nudo, sia visto anteriormente che dorsalmente. In ordine all'opportunità di radiografie, gli unici distretti meritevoli di valutazione in tale ottica, vale a dire le strutture craniche, sono state indagate in Pronto Soccorso con rilievi di negatività. Evidentemente già in tale sede ci si era resi conto, sulla scorta di tutta una serie di rilievi ispettivi e clinici, che non sussistevano elementi suggestivi di interessamenti fratturativi a carico di altri distretti corporei. In ordine alla lesività effettivamente in atto (...) merita richiamare anche quanto rilevato dal personale medico ed infermieristico ed annotato in cartella.

Verbale della continuità assistenziale: "molto violento, aggressivo con il sottoscritto e con gli agenti di pubblica sicurezza". Si trattava di soggetto in preda ad agitazione psicomotoria con atti sia etero che autoaggressivi, quindi con completa conservazione della motilità di tutti i distretti corporei. All'arrivo in reparto il paziente appare sedato, ma ben risvegliabile... all'esame obiettivo: non edemi, all'auscultazione toracica toni cardiaci puri, pause apparentemente libere. Addome piano, trattabile, non dolente alla palpazione. Presenza di escoriazioni superficiali ad entrambe le ginocchia. All'auscultazione toracica non rumori patologici".

Cartella del reparto di Psichiatria: "Igiene: trascurata. Aspetto esteriore: trascurato. Lesioni cutanee-ferite: piccole escoriazioni alle ginocchia. Abbigliamento: sporco. Aspetto esteriore molto trascurato nell'igiene. Si evidenziano lievi escoriazioni su entrambe le ginocchia. Giungono in reparto due sorelle che dopo averlo visitato in

camera hanno un colloquio con il medico ed il personale inf. I familiari dicono di non vedere il paziente da molto tempo e di non avere sue notizie; riferiscono in passato abusi alcolici. Ore 10.05 si richiede l'intervento del medico. Pz con cianosi periferica... Si iniziano immediatamente le manovre di rianimazione e si chiama l'anestesista di guardia...ore 11.10 dichiarato dal medico il decesso del paziente... Tutto quanto sopra esposto chiaramente comprova quali erano gli indumenti presenti sul corpo all'arrivo in obitorio e l'estrema modestia delle lesioni tegumentarie, quali osservate dai ripetuti e distanziati rilievi operati da personale di diverse strutture, e coincidente con quanto osservato e documentato in sede di necropsia. Dalla stessa emerge la mancata osservazione di lesività scheletriche di rilievo che, se in atto, non avrebbero consentito la completa conservazione della mobilità del soggetto - quale bene descritta dai vari testimoni - ed avrebbero comportato movimenti abnormi dei segmenti fratturati e infiltrati ematici a livello delle componenti tegumentarie o delle strutture muscolari e viscerali prospicienti, non rilevate alla verifica necropsica.”

- Relazione di Consulenza Tecnica Chimico-Tossicologica della Dott.ssa Claudia Vignali sulle cause della morte di Giuseppe Uva datata 25.03.09 [pagine 14].

“(…) Le indagini chimico tossicologiche eseguite sui prelievi biologici prelevati in corso di autopsia hanno evidenziato la presenza di alcol etilico e dei farmaci promazina, prometazina, lorazepam, clordemetildiazepam e carbocaina. L'alcol etilico è stato misurato nel sangue cadaverico in concentrazione pari a 0.7 grammi/litro, e nell'urina in concentrazione pari a 1.83 grammi/litro. La concentrazione urinaria molto maggiore di quella ematica è indice di prevalenza della fase di eliminazione dell'etanolo rispetto a quella di assorbimento, infatti verosimilmente Giuseppe Uva non aveva più consumato bevande a base di etanolo dopo le ore 3.00 circa. Nel sangue prelevato presso il Pronto Soccorso alle ore 7.46 (3.5 ore prima del decesso) ed analizzato all'Ospedale di Circolo di Varese, l'alcolemia era risultata invece essere pari a 1.6 grammi/litro. E' possibile calcolare la diminuzione della concentrazione ematica di etanolo nel tempo perché nelle prime sei ore della fase di eliminazione essa è costante ed è pari a 0.11-0.15 grammi/litro/ora: è corretto quindi ritenere che il tasso alcolemico misurato nel prelievo delle ore 7.46 dovesse essere almeno 0.4-0.5 grammi/litro più elevato di quello misurato nel sangue

autoptico e quindi pari a 1.2-1.3 grammi/litro. I dati quantitativi ottenuti dalle due misurazioni non sono in realtà pienamente confrontabili, poiché la determinazione delle ore 7.46 è stata eseguita su siero ed impiegando un metodo immunochimico, mentre quella sul sangue autoptico è stata eseguita su sangue intero con metodo gascromatografico. La determinazione su sangue intero risulta sempre quantitativamente inferiore a quanto sarebbe stato se fosse stata eseguita su siero (il rapporto delle concentrazioni di etanolo siero/sangue intero è pari a circa 1.18). Gli effetti prodotti dall'assunzione di alcol etilico sono a carico del sistema nervoso centrale: in particolare concentrazioni ematiche superiori a 1.5 grammi/litro contraddistinguono uno stato di vera e propria ubriachezza. In queste condizioni, a seconda delle situazioni in cui si viene a trovare la persona si possono alternare repentinamente momenti di eccitazione ed irascibilità a causa dell'effetto disinibitorio prodotto dall'alcol a momenti di sonnolenza e sedazione che si manifestano in genere dopo un certo tempo dall'ingestione di tale sostanza. In più, se l'alcol etilico viene assunto insieme ad altre molecole che hanno azione neurodeprimente, gli effetti di depressione centrale prodotti dalle singole sostanze si amplificano per il verificarsi di fenomeno sinergico neurotossico. In particolare, l'assunzione concomitante di dosi elevate di etanolo e di farmaci che determinano sedazione, è in grado di determinare fenomeni di depressione respiratoria e cardiocircolatoria. Per tale ragione è controindicata la somministrazione di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale quando vi sia stata assunzione contemporanea o in epoca ravvicinata di alcol etilico. Relativamente alle altre sostanze identificate nel campione ematico di Giuseppe Uva, quattro di esse sono i principi attivi dei farmaci somministrati all'uomo durante il ricovero: promazina (Talofen), prometazina (Farganesse), lorazepam (Tavor) ed infine clordemetildiazepam (En). In cartella clinica non vi sono indicazioni invece in merito alla somministrazione di carbocaina (un anestetico locale), che tuttavia è possibile sia stato utilizzato nel corso delle terapie rianimatorie come anestetico per effettuare le manovre di intubazione orotracheale. La promazina è una fenotiazina con attività antipsicotica generalmente impiegata nella terapia a breve termine di pazienti con comportamento agitato o disturbato, ed anche utilizzata nel trattamento della nausea e del vomito. Se la somministrazione avviene per via parenterale la dose consigliata è 50 mg, il picco plasmatico viene raggiunto in 2-4 ore

dopo somministrazione orale o parenterale, e le concentrazioni ematiche terapeutiche sono comprese tra 100 e 400 ng/ml. La promazina si deposita estesamente in tutti i tessuti dell'organismo e l'eliminazione è lenta con una emivita variabile tra le 15 e le 30 ore. La prometazina è una fenotiazina ampiamente usata per i suoi effetti antistaminici, antiemetici e sedativi. Viene somministrata principalmente per via orale e intramuscolare in dosi che variano da 25 a 150 mg/die. Il picco plasmatico si raggiunge dopo 2 o 3 ore dall'assunzione e l'emivita di eliminazione è di circa 12 ore. I livelli ematici terapeutici sono compresi tra 100 e 400 ng/ml. Le reazioni avverse che si possono verificare dopo l'assunzione del farmaco sono identiche a quelle che si osservano per le altre fenotiazine: ipotensione, vertigini, tremori, tachicardia o bradicardia. E' inoltre il caso di ricordare le interazioni con l'alcol etilico e con altri farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale. Il lorazepam è una benzodiazepina a breve durata d'azione, utilizzata nel trattamento dell'ansia ma anche, a dosi più elevate, come ipnotico per la cura dei disturbi del sonno. L'emivita di eliminazione di questa molecola è di 10-20 ore. Le concentrazioni ematiche terapeutiche del lorazepam sono comprese tra 20 e 250 ng/ml. Il clordemetildiazepam è una benzodiazepina a lunga durata d'azione, impiegata sia nel trattamento a breve termine dell'ansia, che come ipnotico. L'effetto ansiolitico si ottiene in genere dopo somministrazione di 0.5-2 mg che possono essere ripetuti fino a 2-3 volte nel corso della giornata; invece dosaggi dell'ordine di 2-4 mg in somministrazione unica serale vengono utilizzati per ottenere un effetto ipnoinducente. Dopo somministrazione endovenosa la distribuzione ai tessuti è rapida con un pronto instaurarsi dell'effetto sedativo. Il metabolismo avviene a livello epatico per idrossilazione a lorazepam (metabolita farmacologicamente attivo) e coniugazione con acido glucuronico. L'eliminazione avviene principalmente per via renale, l'emivita plasmatica è piuttosto lunga (50-140 ore) e questo può comportare fenomeni di accumulo a seguito di somministrazioni ripetute. Le concentrazioni ematiche terapeutiche del farmaco sono inferiori a 70 nanogrammi/millilitro. Le determinazioni quantitative dei farmaci identificati nel sangue prelevato all'autopsia hanno consentito di evidenziare la presenza di lorazepam e promazina entrambi in concentrazioni corrispondenti ai limiti inferiori delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche, di prometazina in concentrazione sub-terapeutica, e di clordemetildiazepam in concentrazione corrispondente ai più elevati livelli terapeutici.

Avuto riguardo ai tempi di raggiungimento del picco plasmatico e dei tempi di emivita già descritti, si può affermare che le concentrazioni ematiche di tali sostanze siano del tutto coerenti con la terapia somministrata. Tuttavia l'impiego dei quattro farmaci somministrati a Giuseppe Uva è sconsigliato in concomitanza con l'uso di alcol etilico, perché l'azione neurodeprimente che li contraddistingue genera con l'alcol etilico un effetto sinergico ossia un'amplificazione della depressione centrale che diventa molto maggiore di quella che sarebbe stata prodotta dalle sostanze singolarmente somministrate. Né va sottovalutato il potenziale effetto sinergico di potenziamento generato dalla contestuale somministrazione di farmaci produttivi di azione farmacologica qualitativamente sovrapponibile, ancorché presenti nel torrente circolatorio in dosi terapeutiche. Alla luce di quanto argomentato non vi è quindi incompatibilità tra la presenza nell'organismo di Giuseppe Uva delle sostanze esogene ricordate e la compromissione irreversibile delle funzioni vitali dal medesimo patita”.

- *Relazione di Consulenza Tecnica Medico-Legale di Parte del Prof. Mario Tavani sulle cause e sulle circostanze della morte di Uva Giuseppe e sulla responsabilità professionale del Dott. Carlo Fraticelli che gli prestò assistenza **nell' Azienda Ospedaliera-Universitaria di Varese, Ospedale di Circolo, U.O. di Psichiatria, il 14.06.2008 (h 9.15-h 10.05) [pagine 7].***

“(…)Si deve pertanto affermare che con grande professionalità il Dott. Fraticelli - ben a conoscenza della fragilità e dello stato di potenziale pericolo in cui versava il suo malato - lo sottopose a un nuovo accurato esame obiettivo (documentato in cartella clinica) prima di prescrivere al paziente, in accordo con la buona pratica clinica e secondo criteri di continuità rispetto al trattamento impostato in P.S., una terapia ansiolitica di mantenimento con Delorazepam 5 mg in 250 cc di flebo fisiologica; e dispose per l'esecuzione di un esame Ecgrafico e la ricerca di sostanze di abuso nelle urine. E dimostrò la sua prudenza prescrivendo la somministrazione del farmaco diluito in una fleboclisi; e la sua perizia decidendo di utilizzare proprio quella categoria di psicofarmaco, in pieno accordo con le indicazioni della dottrina che nei casi di ubriachezza patologica complicata da aggressività e agitazione psicomotoria non solo indica ma raccomanda proprio il farmaco del Dott. Fraticelli, anche in funzione di una prevenzione della sindrome astinenziale (che si manifesta dopo 4-12 ore, come ben

messo in evidenza dal DSM-IV nel capitolo dedicato all' Astinenza Alcolica), molto pericolosa anche quoad vitam. Di alternative d'altra parte non vi erano; o non si prendeva alcun provvedimento (con i rischi connessi ai quali si è accennato, o, esclusa la contenzione fisica, si doveva procedere esattamente come fece il Dott. Fraticelli.”

- *Relazione di Consulenza Tecnica Clinico – Tossicologica di Parte del Dott. Carlo Alessandro Locatelli sul decesso di Giuseppe Uva e sull’operato professionale del Dott. Carlo Fraticelli durante i 50 minuti di ricovero presso l’ U.O. di Psichiatria dell’ Azienda Ospedaliero-Universitaria di Varese, Ospedale di Circolo- Consulenza preliminare agli accertamenti disposti dai CTU [pagine 25].*

“(…) L’esame della documentazione clinica e delle perizie Motta e Vignali ha consentito di inquadrare con precisione il caso dal punto di vista clinico-tossicologico, e quindi di stabilire sia l’appropriatezza dell’approccio diagnostico-terapeutico utilizzato, sia l’inconsistenza delle prove addotte nelle perizie sopraindicate quali cause o concause di decesso. I punti conclusivi sono:

- *l’edema polmonare acuto terminale non configura la causa di decesso tipica di un sovradosaggio di farmaci /sostanze neurodepressorie (sia assunti singolarmente sia in miscela);*
- *le alterazioni anatomo-patologiche e istologiche, unitamente all’iniziale movimento di enzimi di necrosi, possono essere considerati nel loro insieme, e insieme all’edema polmonare acuto, elementi per considerare la possibilità di un evento cardiaco terminale.*
- *I dati di laboratorio confermano:*
 - *l’assenza di intossicazione da farmaci al momento del decesso (le concentrazioni dei farmaci sono sub-terapeutiche o terapeutiche);*
 - *l’assenza di una grave intossicazione da etanolo al momento del decesso (l’intossicazione etilica grave riferita da Vignali era presente all’accesso del paziente ma non più alle 10 del mattino dello stesso giorno).*
- *Il comportamento del Dott. Fraticelli risulta perfettamente adeguato al caso e alla situazione, e i farmaci somministrati sono adeguati per il trattamento della patologia presentata, così come la dose;*

- *per le benzodiazepine e le fenotiazine implicate in questo caso non esiste una relazione nota fra livello della specifica molecola nel sangue ed effetti clinici: la maggior parte delle BDZ è considerata a livelli terapeutici fino a 250-400 ng/mL o più nel sangue;*
- *non esistono nella letteratura scientifica casi di decesso correlati a presenza di livelli sub-terapeutici o terapeutici di fenotiazine e benzodiazepine e contemporanei livelli di etanolo nel sangue a livelli così bassi;*
- *non vi è farmaco più sicuro di una benzodiazepina per mantenere tranquillo/tranquillizzare un paziente in grave stato di agitazione psico-motoria e contestualmente prevenire il possibile instaurarsi di un grave stato di astinenza (evento clinico molto pericoloso e probabile in soggetto con abitus da abusatore reiterato di alcool);*
- *le condizioni cliniche del paziente prima del decesso erano stabili e correlano con i livelli ematici riscontrati post-mortem: proprio questi dati analitici escludono che si possano essere verificati assorbimenti tardivi di alcol o somministrazioni errate di farmaci;*
- *non vi è agli atti alcuna evidenza clinica di intossicazione da benzodiazepine nel sig. Uva, né tanto meno di sedazione eccessiva;*
- *diversamente da quanto riporta Vignali (poi ripreso da Motta) ritengo che "non vi sia compatibilità" tra la presenza nell'organismo di Giuseppe Uva delle sostanze rilevate e la compromissione irreversibile delle funzioni vitali, anche in relazione al fatto che la perizia non tiene conto della durata dell'effetto clinico dei farmaci somministrati (ma solo della loro presenza analitica), e del fatto che l'etanolemia presente al momento del decesso è tale da non interferire significativamente con le concentrazioni sub-terapeutiche o terapeutiche dei farmaci somministrati (un'eventuale interazione avrebbe dovuto essere presente almeno 1 ora prima dell'aggravamento del paziente).*
- *In conclusione, la somministrazione dei farmaci in atti non è stata causa o concausa di morte del sig. Giuseppe Uva."*

DATI COLLEGIALI PERITALI

- Verbale di incontro peritale datato 19.07.2011 [pagine 6].

“Alle ore 11.00 del giorno 19 luglio 2011 hanno avuto inizio le operazioni peritali presso la biblioteca della Sede di Medicina Legale dell’Università degli Studi di Padova.

Sono di seguito riepilogati i Consulenti Tecnici la cui avvenuta nomina è fin qui nota ai Periti.

- *Sono presenti:*

- *Prof. A. Demori, Prof. S. D. Ferrara, Prof. G. Thiene, in veste di Periti;*
- *Dott. M. Motta, in veste di Consulente Tecnico del Pubblico Ministero;*
- *Dott. C. Locatelli, in veste di Consulente Tecnico dell’Avv. R. Piccinelli.*

- *Sono assenti giustificati:*

- *Prof. M. Tavani, in veste di Consulente Tecnico dell’Avv. R. Piccinelli.*

- *Sono assenti non giustificati:*

- *Dott.ssa C. Vignali, Consulente Tecnico del Pubblico Ministero;*
- *Prof. V. Fineschi, Prof. A. Migliorini, Dott. ssa I. Riezzo, Consulenti Tecnici di Parte degli Avv. F. Matera, Avv. A. Pisa, Avv. F. Anselmo, Avv. F. Ambrosetti, Avv. A. Gamberini;*
- *Prof. P. Agostoni, Consulente Tecnico dell’Avv. R. Piccinelli.*

Il Prof. S.D. Ferrara informa i presenti che, in sede di conferimento dell’incarico, fu formulata richiesta al Giudice di acquisire eventuale ulteriore documentazione sanitaria inerente la storia clinica di Uva Giuseppe.

Tale richiesta era finalizzata a ottenere ulteriori dati utili a stabilire:

- *la sussistenza e/o preesistenza di patologie organiche;*
- *la sussistenza e/o preesistenza di abuso e/o dipendenza da sostanze psicoattive (recenti o pregresse).*

Tale richiesta, accolta dal Giudice, è esitata nell’acquisizione di un ulteriore faldone di documentazione sanitaria consegnata in data odierna dal Prof. A. Demori, unitamente ad una sintesi della stessa.

Copia di suddetta documentazione sarà trasmessa al Dott. Locatelli e resterà a disposizione dei Consulenti Tecnici che ne facessero richiesta.

E' dunque distribuita a ciascuno dei presenti una copia della "Sinossi clinico documentale" (Allegati 1 – 2) e di un "Pro-Memoria" (Allegato 3) delle operazioni peritali che il Collegio intende intraprendere.

I Consulenti Tecnici, dopo lettura e discussione, concordano con la ricostruzione degli eventi riportata nella suddetta Sinossi.

Il Prof. S.D. Ferrara illustra:

- 1. il materiale acquisito, dettagliato a pagina 6 della Sinossi (Allegato 2);*
- 2. le iniziative di operazioni peritali intraprese e programmate, descritte nel Pro – Memoria.*

Il Dott. M. Motta interviene riassumendo le operazioni necro-settorie svolte su incarico del Pubblico Ministero. Precisa che l'esame esterno fu eseguito il 17 giugno, con tre giorni di anticipo rispetto all'autopsia, con la principale finalità di escludere la presenza di traumi rilevanti nel determinismo del decesso. Al fine di documentare l'assenza di tali lesività riprese numerose fotografie. Precisa inoltre che il cadavere indossava unicamente una maglietta bianca di cotone e un pannolone non imbrattato di sangue.

Il suddetto materiale fotografico è contenuto in un CD che il Dott. M. Motta dichiara di aver depositato presso la Procura della Repubblica di Varese unitamente alla relazione di Consulenza Tecnica. Parte delle foto è disponibile in formato cartaceo nel novero della documentazione sanitaria consegnata in data odierna dal Prof. A. Demori, il quale richiederà il CD contenente tutte le foto alla Procura della Repubblica di Varese.

Il Dott. M. Motta riporta inoltre ulteriori precisazioni in merito all'autopsia specificando di aver verificato l'assenza di lesività ecchimotico-fratturative a livello del tronco mediante l'esame di:

- tegumenti e sottostanti tessuti molli, con scollamento degli stessi dai piani ossei;*
- gabbia toracica, con accurato esame del suo versante esterno e, dopo eviscerazione, interno.*

Durante la valutazione dell'apparato osteo-articolare, fu verificata l'assenza di mobilità abnormi alla palpazione.

Specifica inoltre che l'aspetto macroscopico del cuore era sospetto e che per tale ragione l'organo fu prelevato e conservato in toto. In merito alla valutazione dei preparati sottolinea che fu eseguita verifica istologica degli stessi da parte del Prof. G. Pierucci dell'Università di Pavia che tuttavia non visionò il cuore in toto.

Alla luce della negatività per traumi significativi e per patologie naturali causalmente rilevanti nel determinismo del decesso, nelle conclusioni della Consulenza Tecnica per il Pubblico Ministero furono valorizzati i risultati delle analisi chimico-tossicologiche e delle conclusioni espresse dal Co-Consulente Tossicologo.

Il Dott. C. Locatelli rileva che le conclusioni, formulate e recepite dal Dott. M. Motta, non sono adeguatamente motivate dalle risultanze analitiche. In particolare, le valutazioni espresse dal Co-Consulente Tossicologo in relazione all'identificazione di errori terapeutici nella somministrazione dei farmaci non trovano alcun riscontro nella pratica clinica in ambito psichiatrico. La somministrazione di tali farmaci ad azione sedativo-ipnotica è infatti indicata per un paziente pericoloso, per se stesso e per gli altri, ed è in linea con quanto riportato dalla trattatistica di merito.

Il Prof. S.D. Ferrara procede ad illustrare le future iniziative di operazioni peritali. Esse consisteranno in:

- 1. valutazione della documentazione clinica acquisita, volta in particolare al rilievo di eventuali patologie organiche ed esposizioni, recenti o pregresse, a sostanze psicoattive;*
- 2. esame del cuore in toto, lettura dei preparati istologici disponibili ed eventuale allestimento di ulteriori preparati istologici;*
- 3. riesame delle risultanze analitiche e chimico - tossicologiche già disponibili.*

Alla luce delle risultanze delle operazioni di cui ai precedenti punti 1 – 3, il Collegio Peritale valuterà circa l'eventuale:

- a. esecuzione di nuove analisi chimico – tossicologiche sulle matrici cadaveriche acquisite;*
- b. esumazione del cadavere, finalizzata all'esecuzione di esami radiologici specificamente volti al riscontro di eventuali fratture ossee.*

Specifica inoltre che è iniziata la valutazione farmaco-tossico cinetica e farmaco-tossico dinamica, in relazione alle caratteristiche del soggetto e degli xenobiotici rilevati nelle matrici biologiche, in vita e post mortem.

Il Dott. M. Motta condivide l'approccio prospettato per affrontare il caso; in aggiunta a quanto precedentemente detto, specifica che i plurimi rilievi semeiologici durante il ricovero, eseguiti presso il Pronto Soccorso ed il reparto di Psichiatria, unitamente a quanto riferito dal personale infermieristico, sono ulteriore prova dell'assenza di lesività traumatica idonea a causare il decesso.

Il Prof. A. Demori chiede al Dott. M. Motta come giustifica il rilievo istologico di embolia polmonare grassosa.

Il Dott. M. Motta identifica come probabile causa di tale quadro il massaggio cardiaco, prolungatosi per circa 55 minuti prima del decesso.

Il Prof. S.D. Ferrara chiede al Dott. M. Motta precisazioni in merito alle modalità di rilievo necroscopico di eventuali fratture ossee.

Il Dott. M. Motta riferisce di non aver eseguito radiografie. L'unica radiografia disponibile fu eseguita in vita al distretto craniale. Riferisce di non aver rilevato mobilità abnormi alla palpazione durante l'esame osteo-articolare del cadavere. Ribadisce inoltre di aver esaminato con cura il distretto toraco-pelvico e di aver documentato fotograficamente l'assenza di lesività.

Il Dott. C. Locatelli concorda con l'iter logico e sequenziale prospettato per affrontare il caso. Precisa che la relazione di Consulenza Tecnica di Ufficio, a firma della Dott.ssa C. Vignali, è inattendibile in relazione all'interpretazione dei risultati. Ritiene tuttavia che i periti stiano procedendo in maniera idonea a interpretare correttamente i risultati analitici desumibili da suddetta relazione.

Il Prof. G. Thiene interviene precisando che intenderà verificare la sussistenza di substrati istopatologici aritmogeni idonei al rilievo di cause e/o concause del decesso. Si concorda che il presente verbale sarà trasmesso a tutti i Consulenti Tecnici.

- Verbale di incontro peritale datato 17.08.2011 [pagine 1].

"In data odierna sono proseguite le operazioni peritali relative al decesso del Sig. UVA Giuseppe. Presso l'Istituto di Anatomia Patologica sono comparsi i Periti Prof. Angelo Demori e Prof. Gaetano Thiene e i Consulenti delle Parti Prof. Mario Tavani, Dott. Marco Motta, Prof. Vittorio Fineschi e Dott.ssa Irene Riezzo.

Il Prof. Thiene ha evidenziato la presenza di evidente prolasso mitralico sul pezzo anatomico di cuore. Ha inoltre illustrato l'esame microscopico dei preparati istologici polmonari ed ha illustrato macroscopicamente il cuore in formalina.

Dopo ampia discussione, i Periti hanno informato che nei prossimi giorni si procederà alla campionatura istologica del cuore e a particolare colorazione di prelievi istologici del polmone alla ricerca di elementi emboligeni.

Il Prof. Tavani raccomanda l'effettuazione delle colorazioni per il grasso. Il Prof. Fineschi raccomanda quantificazione recettoriale Beta-1 mediante tecnica immunoistochimica e/o binding recettoriale.

Il Prof. Tavani consegna ai Periti la relazione di parte e si riserva di inviarla via mail. Il verbale si chiude alle ore 16.50 con la sottoscrizione dei presenti."

SEZIONE 1

ACCERTAMENTO

ANATOMO-ISTOPATOLOGICO

SEZIONE 1. ACCERTAMENTO ANATOMO-ISTOPATOLOGICO

Come è evincibile dal Verbale di incontro peritale del 17.08.2011, l'Accertamento si è svolto presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università degli Studi di Padova. Le operazioni sono iniziate in data 17.08.2011 e sono state eseguite dal Prof. G. Thiene.

MATERIALE PERVENUTO

Con comunicazione via fax del 05.07.2011 il Prof. A. Demori, a nome del Collegio Peritale, richiedeva al Dott. Marco Motta (C.T. Medico Legale del P.M.) l'acquisizione del materiale cadaverico su cui procedere all'esecuzione degli esami istologici.

In data 07.07.2011, presso l'Istituto di Medicina Legale dell'Università dell'Insubria, il materiale cadaverico sotto elencato era consegnato dal Dott. M. Motta al Prof. A. Demori. Questi lo conservava nel *caveau* della propria abitazione ed in data 11.07.2011 lo consegnava alla propria collaboratrice, Dott.ssa A. Stocco.

In data 11.07.2011, presso il Laboratorio dell'U.O.C.-Tossicologia Forense e Antidoping dell'Istituto di Medicina Legale di Padova, la Dott.ssa A. Stocco consegnava al Dott. P. Fais, Medico in Formazione della Scuola di Specializzazione in Medicina Legale dell'Università degli Studi di Padova, il materiale cadaverico di seguito elencato.

Prelievi autoptici fissati in formalina, relativi a:

- encefalo;
- cuore;
- polmone;
- fegato;
- rene;
- cute, 5 campioni contenuti in cellette prelevati in corrispondenza di
 - piramide nasale;
 - dorso mano sinistra;
 - ginocchio destro;
 - gamba sinistra;
 - macchie ipostatiche.

Undici preparati istologici “vetrini” colorati con ematossilina ed eosina ed un barattolo contenente “cuore in toto” fissato in formalina.

In data 11.07.2011 il suddetto materiale è stato in toto consegnato dal Dott. P. Fais al Prof. G. Thiene.

OPERAZIONI NECRO-SETTORIO-ISPETTIVE

Sono descritte di seguito le operazioni di *rilievo fotografico*, di *sezione* e di *prelievo* per finalità istopatologica e di *ispezione-descrizione* del materiale cadaverico (vetrini e organi-tessuti fissati in formalina) acquisito in data 11.07.2011.

Fotografia

Il cuore, presentante esiti di tagli multipli e di precedenti prelievi, è stato posizionato sul tavolo settorio e *fotografato*.

Sezione e prelievo

Dopo esame macroscopico sono stati eseguiti circonfenzialmente 9 *prelievi* a livello del miocardio in sede antero-settale, antero-laterale del ventricolo sinistro, postero-laterale del ventricolo sinistro, posteriore del ventricolo sinistro, postero-settale, a livello dell'infundibolo polmonare basale e dell'infundibolo polmonare apicale, a livello della festonatura centrale del lembo posteriore della valvola mitrale ed infine a livello del muscolo papillare antero-laterale.

Sono stati inoltre eseguiti 12 *prelievi* dei tessuti fissati in formalina per esami istopatologici, ovvero di encefalo, cuore, polmone, fegato, rene e cute. Sono state quindi eseguite le seguenti colorazioni: Ematossilina-Eosina, Azan, Perls, Alcian Blu, Alcian Pas, Fibre Elastiche Van Gieson.

REPERTI MACROSCOPICI CARDIACI

Cuore normoconformato del peso di 380 g. Diametro longitudinale 11 cm, diametro trasverso 11 cm. Spessore parete libera VSN 11 mm, SIV 11 mm, spessore parete libera VDX 4 mm. Ateromasia della radice aortica con origine e decorso delle arterie coronarie normali, prive di lesioni aterosclerotiche, in circolo dominante destro. Valvola tricuspidale con qualche aspetto mixomatoso focale. Valvola mitrale grossolanamente deformata da prolasso e ispessimento mucoide delle festonature del lembo posteriore, particolarmente di quella centrale, con deformazioni aneurismatiche ed allungamento delle corde tendinee; ispessimento mucoide anche del lembo anteriore (Fig. 1).

Semilunari aortiche e polmonari normali. Lieve dilatazione biventricolare. Al taglio ai 2/3, il miocardio appare tipo “carne lessata” per verosimili fenomeni degenerativi post-mortali. I muscoli papillari della valvola mitrale appaiono ipertrofici e fibrotici.

DIAGNOSI MACROSCOPICA

Prolasso della valvola mitrale. Morte improvvisa.

REPERTI ISTOLOGICI

Vengono consegnati 11 vetrini colorati con Ematossilina ed Eosina e prelievi autoptici in formalina relativi ad encefalo, cuore, polmone, fegato, rene, cute da piramide nasale, dorso mano sinistra, ginocchio destro, gamba sinistra, macchie ipostatiche.

Cuore: valvola mitrale con infiltrazione mixoide dello strato fibroso e ispessimento fibrotico del versante ventricolare (prelievo A8) (Fig. 2).

Muscolo papillare antero-laterale (prelievo A9) (Fig. 3) con fibrosi dell'apice e sclerosi sostitutiva del pilastro associata a patologia dei piccoli vasi (ispessimento intinale con iperplasia fibromixoide e spiccata fibrosi periavventiziale).

Miocardio ventricolare antero-settale (prelievo A1) con lieve congestione e qualche aspetto di ondulazione delle miofibre di verosimile natura agonica terminale. Fragmentatio cordis post-mortale. Non evidenza di flogosi o bande di contrattura.

Miocardio ventricolare sinistro antero-laterale (prelievo A2) con lieve edema interstiziale e modica fibrosi perivascolare. Non evidenza di flogosi o di bande di contrattura.

Miocardio ventricolare sinistro postero-laterale (prelievo A3) con congestione ed edema interstiziale, fibrosi perivascolare ed ondulazione delle miofibre. Non evidenza di flogosi o di bande di contrattura.

Miocardio ventricolare sinistro posteriore (prelievo A4) con congestione ed edema interstiziale, e fibrosi perivascolare. Non evidenza di flogosi o di bande di contrattura.

Miocardio ventricolare postero-settale (prelievo A5) con congestione ed edema interstiziale ed ondulazione delle miofibre. Non evidenza di flogosi o di bande di contrattura.

Infundibolo polmonare apicale (prelievo A6) con lieve infiltrazione adiposa nello strato esterno della parete libera del ventricolo destro e qualche chiazza di sostituzione fibrosa.

Infundibolo polmonare basale (prelievo A7) con congestione.

Coronarie: lieve ispessimento intimale.

Encefalo: congestione dei vasi leptomeningei.

Polmoni (Fig. 4): congestione e focale edema alveolare. Embolia grassosa di alcune piccole arterie associata a midollo emopoietico (la colorazione con il Sudan Black per i grassi è risultata negativa perché il tessuto era stato fissato e conservato in formalina). Capillari ripieni di pigmento formolico (Bonucci E. Preparazione dei tessuti, pagg. 11-14, in Manuale di Istochimica, Lombardo Editore, Roma).

Fegato: stasi acuta centrolobulare; qualche rara chiazza di steatosi degli epatociti.

Reni: spiccata congestione della midollare tipo rene da shock (Fig. 5).

Cute: 1. Piramide nasale senza alterazioni di rilievo. 2. Dorso mano sinistra con iperortocheratosi. 3. Ginocchio destro con zona di necrosi superficiale e stravasi emorragici al confine derma-ipoderma. 4. Gamba sinistra con congestione e stravasi emorragici nel derma e zone di disepitelizzazione dell'epidermide sovrastante. 5. Lembo di cute spiccatamente iperortocheratosico con congestione dei vasi del derma papillare.

DIAGNOSI ANATOMO-ISTOPATOLOGICA

Prolasso mitralico con fibrosi sostitutiva dei muscoli papillari. Embolia grassosa di midollo emopoietico da probabile frattura ossea (traumatica? manovre rianimatorie?). Lesioni cutanee recenti. Morte improvvisa di probabile natura aritmica.

Fig. 1

Valvola mitrale con prolasso ed ispessimento mucoide, particolarmente del lembo posteriore, con allungamento delle corde tendinee.

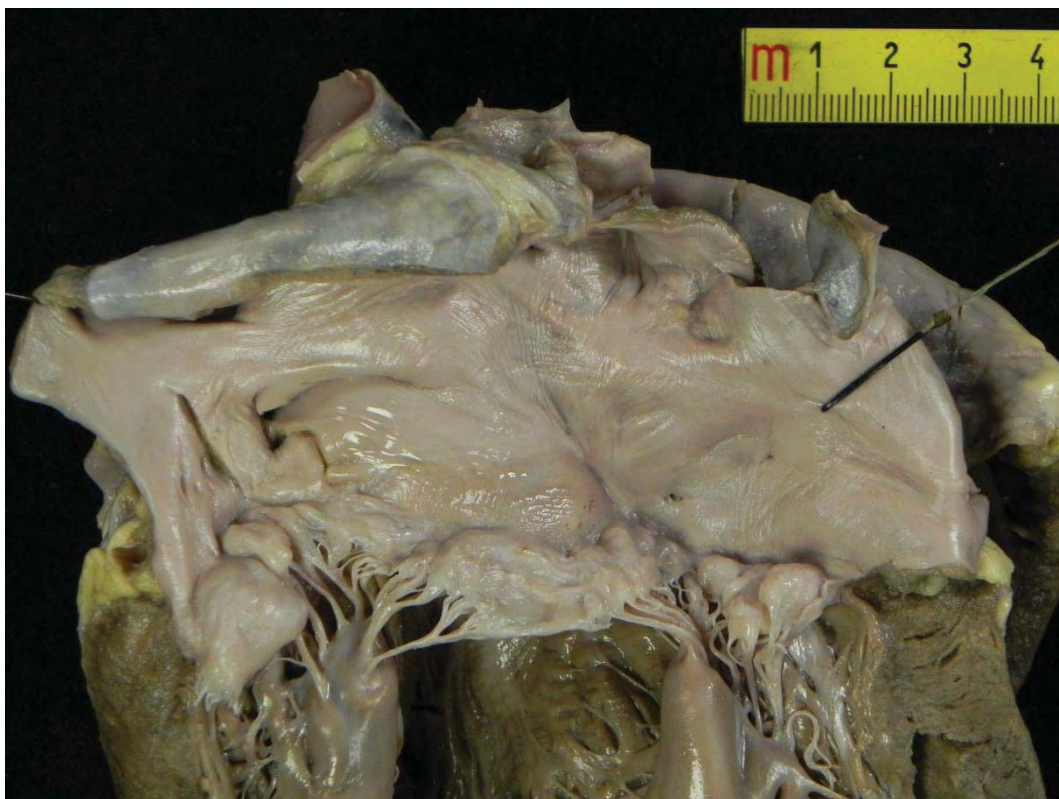


Fig. 2

Infiltrazione mixoide dello strato fibroso e ispessimento fibrotico del versante ventricolare di una festonatura del lembo valvolare posteriore della mitrale (*Azan*).

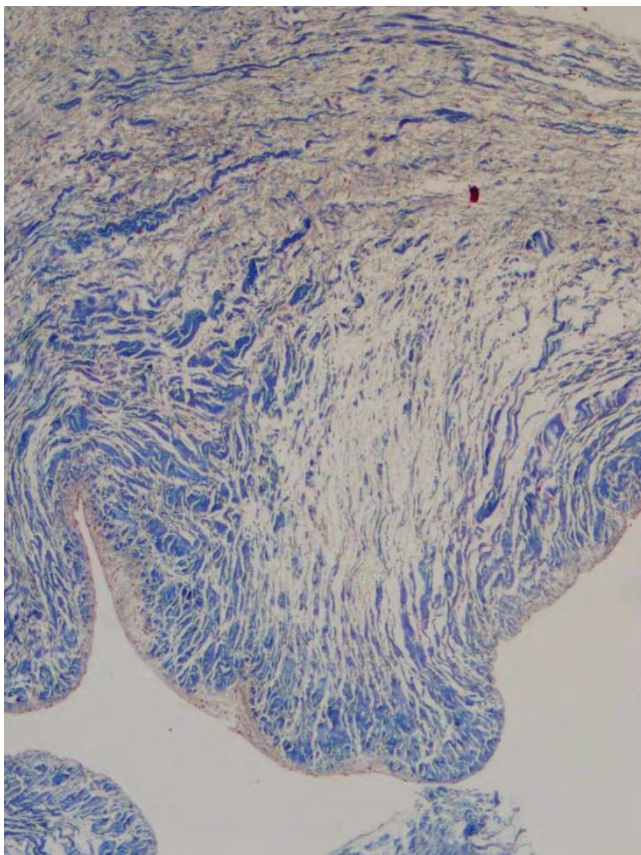
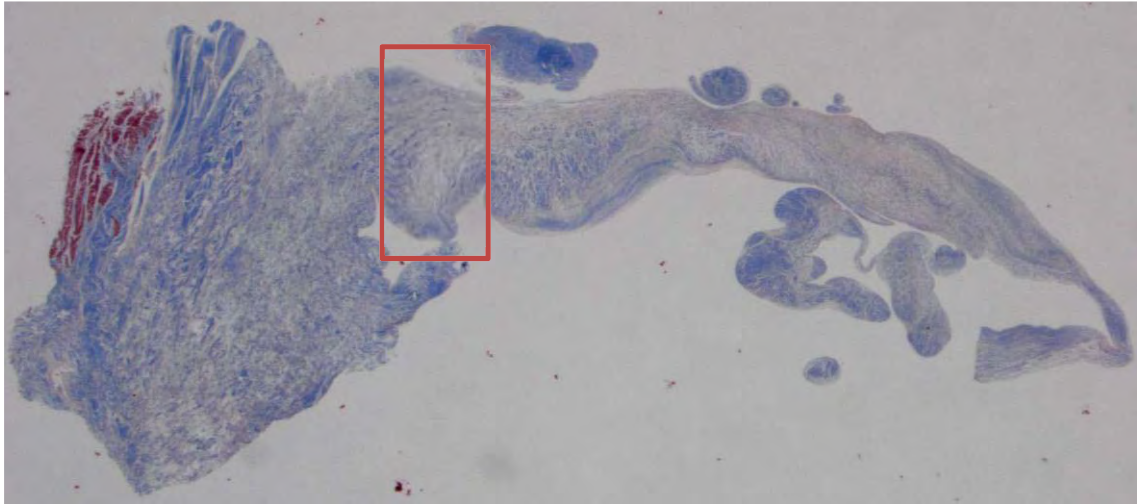


Fig. 3

Muscolo papillare antero-laterale con fibrosi dell'apice e sclerosi sostitutiva del pilastro associata a patologia dei piccoli vasi (ispessimento intimale con iperplasia fibromixoide e spiccata fibrosi perivassale) (*Azan*).

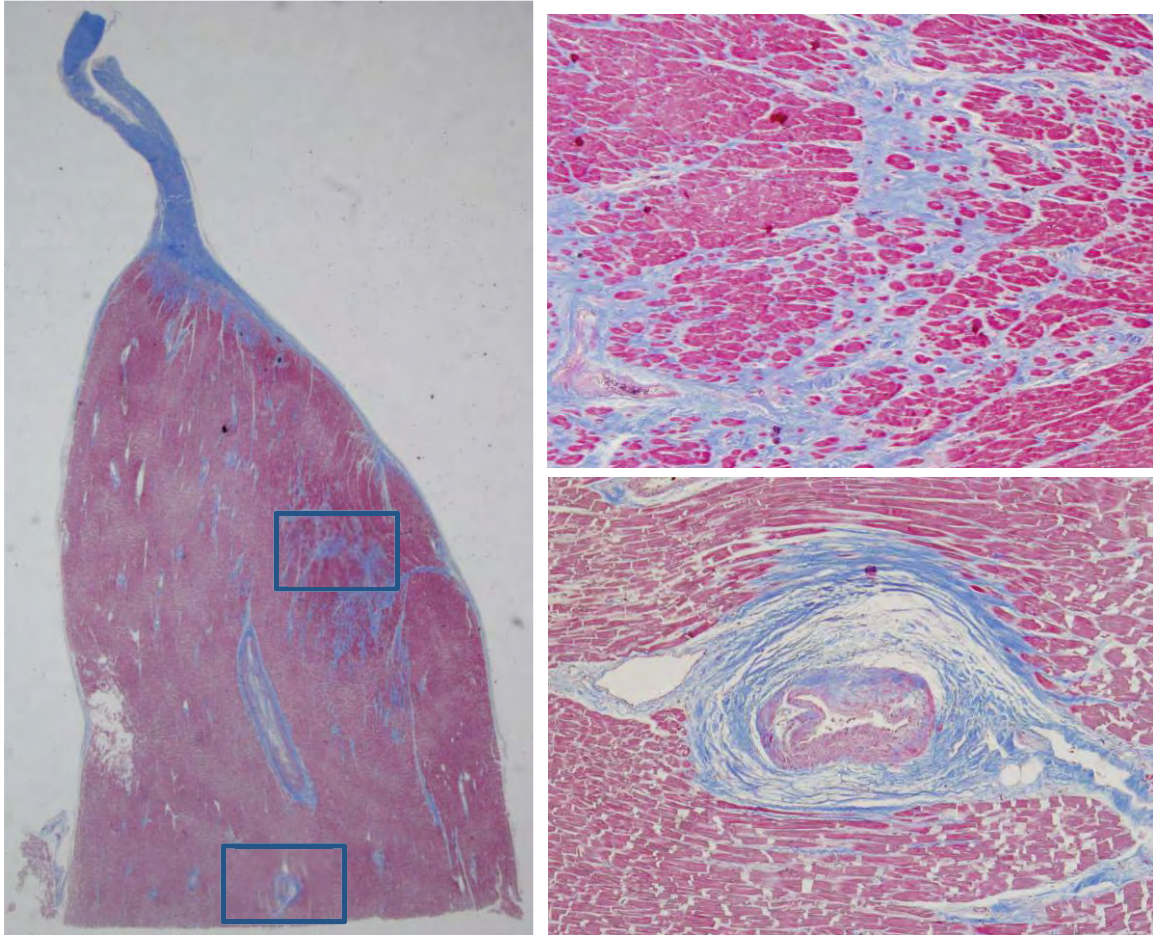


Fig. 4

Capillari alveolari ripieni di materiale verdastro di verosimile natura artefattuale (pigmento formolico) ed embolia grassosa di midollo emopoietico in arteria di medio-piccolo calibro.

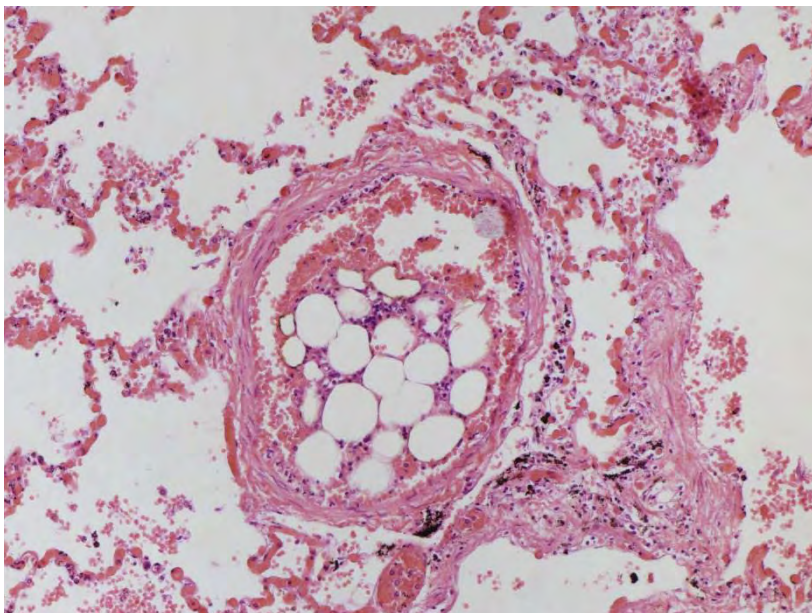
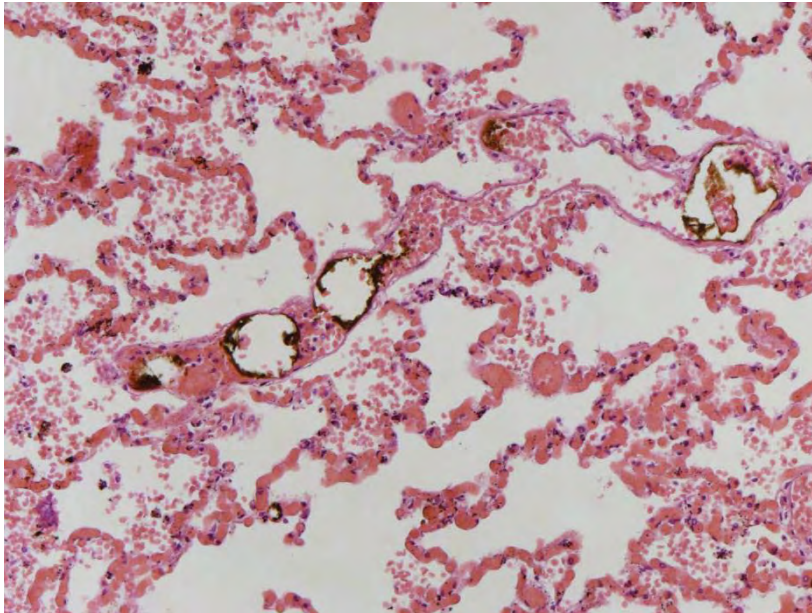
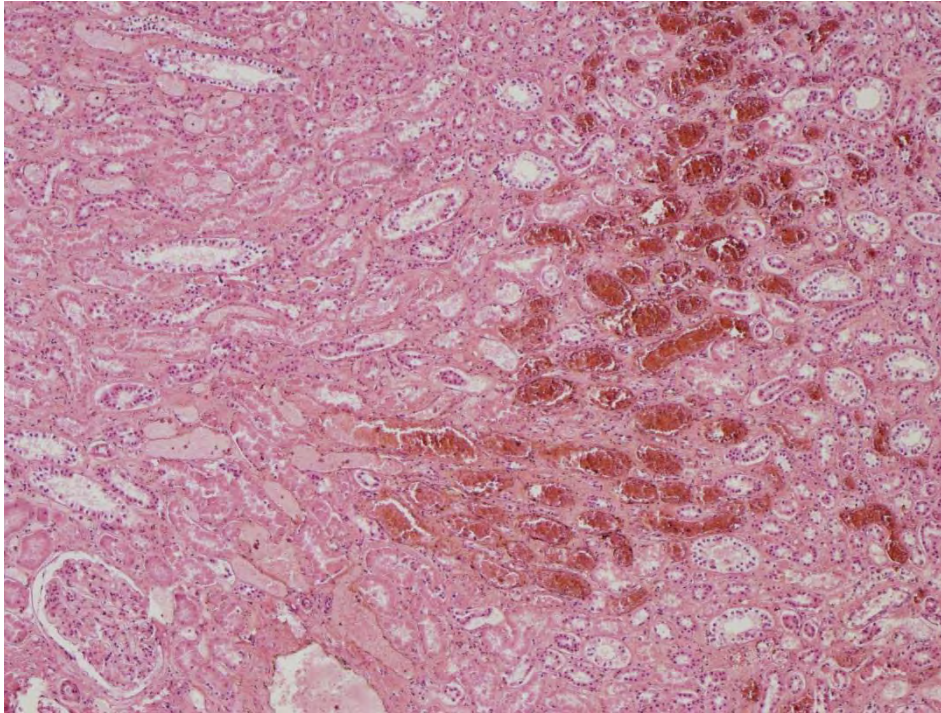


Fig. 5

Rene con spiccata congestione della midollare tipo da shock



SEZIONE 2

ACCERTAMENTO

TOSSICOLOGICO-FORENSE

SEZIONE 2. ACCERTAMENTO TOSSICOLOGICO-FORENSE

In data 09.07.2011, il Prof. A. Demori ha acquisito dalla Dott.ssa C. Vignali, presso la sede del Dipartimento di Medicina Legale Scienze Forensi e Farmaco Tossicologiche “A. Fornari” in Pavia, i seguenti campioni cadaverici prelevati nel corso dell’autopsia effettuata sulla salma di Giuseppe Uva.

- Sangue (due provette contenenti complessivamente circa 15 mL).
- Urina (due provette contenenti complessivamente circa 15 mL).
- Bile (una provetta contenente circa 8 mL).
- Contenuto gastrico (una provetta contenente circa 10 mL).
- Liquor (una provetta contenente circa 3 mL).

MATERIALE CADAVERICO

Il materiale sopra elencato era conservato in un *caveau* presso l’abitazione del Prof. A. Demori. In data 11.07.2011 il Prof. A. Demori lo riponeva in apposita borsa refrigerata e lo consegnava alla sua collaboratrice, Dott.ssa Alessandra Stocco.

Come è evincibile dal Verbale del 11.07.2011, presso il Laboratorio dell’U.O.C.-Tossicologia Forense e Antidoping dell’Istituto di Medicina Legale di Padova, la Dott.ssa A. Stocco consegnava quanto descritto di seguito.

- Provetta in plastica trasparente, chiusa con tappo a scatto di color giallo, contenente circa 10 mL di liquido color rosso scuro e riportante in etichetta la dicitura “*Sangue Uva Giuseppe VA 7933 tappo giallo*” (Foto 2). Si da atto che al momento dello scongelamento la provetta presentava una fessurazione (probabile conseguenza del congelamento). Al fine di evitare lo spandimento del fluido cadaverico si è provveduto al travaso in nuova provetta (fondo conico; tappo a scatto di colore bianco) la quale è stata contrassegnata con etichetta indicante le medesime informazioni pocanzi riferite (Foto 1).
- Provetta di plastica trasparente, chiusa con tappo a pressione di colore azzurro, contenente circa 1 mL di liquido di colore rosso scuro e riportante in etichetta la dicitura “*VA 7933 Uva sangue*” (Foto 3).

- Due provette di plastica trasparenti, chiuse con tappo a pressione di colore giallo, contenenti ciascuna circa 8 mL di liquido di colore giallo paglierino e riportante in etichetta la dicitura “*VA 7933 Uva G urina*” (Foto 4).
- Una provetta di plastica trasparente, chiusa con tappo a pressione di colore giallo, contenente circa 8 mL di liquido di colore bruno-verdastro e riportante in etichetta la dicitura “*VA 7933 Uva G bile*” (Foto 5).
- Una provetta di plastica trasparente, chiusa con tappo a pressione di colore giallo, contenente circa 8 mL di liquido di colore brunoastro e riportante in etichetta la dicitura “*VA 7933 Uva G contenuto gastrico*” (Foto 6).
- Una provetta di plastica trasparente, chiusa con tappo a pressione di colore giallo, contenente circa 3 mL di liquido di colore giallo-rossastro e riportante in etichetta la dicitura “*VA 7933 Uva G liquor*” (Foto 7).



Foto 1



Foto 2

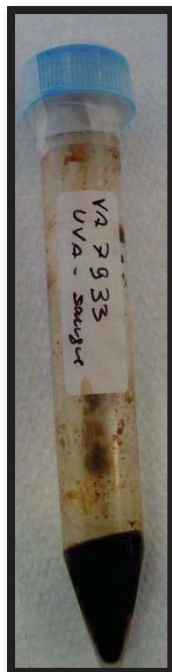


Foto 3



Foto 4



Foto 5



Foto 6



Foto 7

Come da incarico della S.V. si è proceduto ad effettuare analisi chimico-tossicologiche sui predetti reperti biologici.

ANALISI CHIMICO-TOSSICOLOGICHE

Le analisi sono state effettuate impiegando il protocollo analitico descritto di seguito.

A. Ricerca di sostanze stupefacenti e psicoattive mediante tecnica immunoenzimatica EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) in SANGUE ed URINA

Il campione di sangue (0,5 mL) è stato deproteinizzato mediante aggiunta di acetone goccia a goccia (2 mL). La miscela così ottenuta è stata centrifugata, il surnatante è stato prelevato e l'eccesso di acetone è stato rimosso mediante evaporazione sotto flusso di azoto a 40° C.

La soluzione così ottenuta (circa 200 mcL) ed il campione di urina tal quale (200 mcL) sono stati sottoposti ad analisi EMIT utilizzando l'analizzatore automatico Viva – Twin secondo le procedure indicate dalla ditta produttrice dei kits (Dade-Behring ora Siemens), per la determinazione dei seguenti gruppi di sostanze:

- amfetamine (cutoff 500 ng/mL);
- ecstasy (cutoff 300 ng/mL);
- barbiturici (cutoff 200 ng/mL);
- benzodiazepine (cutoff 200 ng/mL);
- cannabinoidi (cutoff 50 ng/mL);
- cocaina (cutoff 150 ng/mL);
- oppiacei (cutoff 150 ng/mL);
- metadone (cutoff 150 ng/mL).

B. Ricerca di xenobiotici in SANGUE ed URINA mediante estrazione liquido-liquido e Gascromatografia - Spettrometria di Massa (GC-MS)

Ad un 1 mL di sangue, addizionato di standard interni è stato aggiunto 1 mL di H₂O, ed il tutto è stato sottoposto ad estrazione liquido-liquido con etilacetato (4 mL). La miscela è stata centrifugata, la fase organica è stata trasferita in altra provetta e ridotta a piccolo volume in corrente d'azoto. La fase organica è stata quindi sottoposta ad analisi GC-MS secondo le modalità di cui alla procedura *SCREEN1*.

Una parte dell'estratto (50 mcL) è stata portata a secco, silanizzata con MSTFA (25 mcL, 75°C per 30 minuti), sottoposta ad analisi GC/MS secondo le modalità di cui alla procedura *SCREEN2*.

SCREEN 1 - metodo GC/MS screening estratti non derivatizzati.

Gascromatografo Agilent 6890N

Iniezione: 2 mcL - splitless 1 min - 250°C

Colonna: HP5MS phenyl methyl siloxane (30m x 0,25 mm x 0,25 mcm)

Carrier : He - 1 mL/min

Forno: 50 °C (2 min) - 15°C/min → 220 °C - 30°C/min → 300 °C (8 min).

Spettrometro di massa Agilent 5973N

Solvent delay: 4 min

Ionizzazione: EI (70 eV)

Fullscan: m/z 35 – 550 tra 4 -10 min

m/z 50 – 550 tra 10 – 24 min

Data analysis

Librerie di spettri di massa utilizzate: Nist02; Wiley275; PMW_TOX3.

Parametri di ricerca automatica : Apex/background nel punto; 3 migliori match per libreria.

Parametri di ricerca manuale: Nist02 con Match quality > 70%;
Wiley275 con Match quality > 50 %;
PMW_TOX3 con Match quality fino al 50%.

La ricerca automatica e manuale è stata integrata da ricerca bibliografica on-line sfruttando i CAS number delle sostanze identificate.

SCREEN 2 - metodo GC/MS screening estratti silanizzati

Gascromatografo Agilent 6890N

Iniezione: 2 µL - split 1:1 - 250°C

Colonna: HP Ultra 1 methyl siloxane (12m x 0,2 mm x 0,33 µm)

Carrier : He – 0,8 mL/min

Forno: 50 °C (2 min) poi a 20°C/min → 300 °C (3 min).

Spettrometro di massa Agilent 5973N

Solvent delay: 3 min

Ionizzazione: EI (70 eV)

Fullscan: m/z 50– 700

Sovracampionamento: 1

Data analysis

Librerie di spettri di massa utilizzate: Nist02; Wiley275; PMW_TOX3.

Parametri di ricerca automatica : Apex - background nel punto; 3 migliori match per libreria.

Parametri di ricerca manuale: Nist02 con Match quality > 70%
Wiley275 con Match quality > 50 %
PMW_TOX3 Match quality fino al 50%

La ricerca automatica e manuale è stata integrata da ricerca bibliografica on-line sfruttando i CAS number delle sostanze identificate.

C. Ricerca di Xenobiotici Acidi, Neutri e Basici mediante estrazione in fase solida (SPE) e Cromatografia Liquida - Spettrometria di Massa (LC-HRMS)

Aliquote di 0,5 mL di campione biologico liquido sono state addizionate di 4 mL di acqua per HPLC e di 50 mcL di soluzione di Internal Standard.

SPE

Ai campioni preparati come sopra è stato aggiunto tampone fosfato (pH 6, 1 mL). Dopo centrifugazione i campioni sono stati introdotti in una colonnina SPE Absolut - NEXUS attivata con metanolo (1 mL) e acqua (2 mL). La fase stazionaria, dopo il lavaggio con acqua (1 mL), è stata seccata per 5 minuti e gli analiti recuperati mediante doppia eluizione con metanolo (0.75 mL x 2).

L'eluato, una volta evaporato il metanolo, è stato ridisciolti in 100 mcL o 500 mcL di metanolo/acetonitrile/ammonio formiato 2 mM pH 3, in rapporto 10/10/80.

Analisi mediante LC-HRMS

Gli estratti sono stati sottoposti ad analisi nelle condizioni sperimentali di seguito descritte.

Cromatografo: micro HPLC Surveyor.

Colonna: Atlantis T3, 150mm x 2,1 mm x 3µm.

Eluizione: FASE A ammonio formiato 3 mM, FASE B acetonitrile. Programma: da 90 % A per 1 min, gradiente fino a 10% A in 9 min. Flusso 0,2 mL/min.

Modalità di iniezione: sono state iniettate aliquote di 10 o 20 µL.

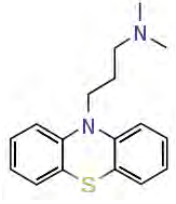
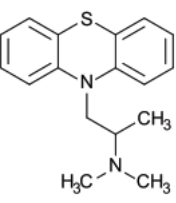
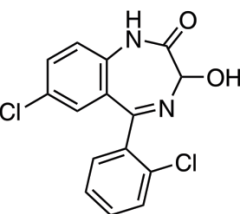
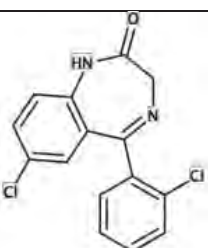
Condizioni di ionizzazione: ESI - positive ion mode.

Condizioni HRMS: spettrometro di massa LTQ Orbitrap (Thermo Scientific), risoluzione 60.000; acquisizione in full scan.

D. Determinazione quantitativa

Le determinazioni quantitative sono state eseguite riprocessando secondo le modalità descritte al punto C una nuova serie di campioni biologici, di calibratori, di campioni di controllo (blank). La calibrazione è stata effettuata usando aliquote di sangue blank fortificate con i seguenti analiti: prometazina (10, 20, 50, 100 ng/mL), promazina (10, 20, 50, 100 ng/mL), clordemetildiazepam (10, 20, 50, 100 ng/mL), lorazepam (10, 20, 50, 100 ng/mL). Tutti i campioni biologici sono stati fortificati con gli standard interni pinazepam (1 mcg/mL) e mirtazapina (1 mcg/mL). I criteri di riconoscimento degli analiti sono stati il tempo di ritenzione, la coincidenza tra massa esatta rilevata e massa esatta teorica della specie protonata (scarto <3 ppm), il cluster isotopico. Nella tabella 1 è riportata una sintesi dei principali parametri di identificazione degli analiti considerati.

Tabella 1

Analita	Formula di Struttura	Formula Bruta	[M+H] ⁺	TR (min)
<i>Promazina</i>		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S	285,14200	9,87
<i>Prometazina</i>		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S	285,14200	9,87
<i>Lorazepam</i>		C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	321,01921	11,15
<i>Clordemetildiazepam</i>		C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	305,02429	12,13

RISULTATI

I risultati quali-quantitativi descritti nella “Relazione di Consulenza Tecnica Chimico-Tossicologica” della Dott.ssa C. Vignali sono stati confermati dalle analisi chimico-tossicologiche effettuate in sede peritale (Tabella 2).

I suddetti risultati sono accurati, anche in merito all’assenza di altri xenobiotici, all’uopo ricercati (Tabella 2).

Tabella 2

Sangue - Comparazione risultanze chimico-tossicologiche

SC-TFA-Padova / Dr.ssa Vignali-Pavia

	SC-TFA-Padova	Dott.ssa Vignali - Pavia
Clordemetildiazepam	70 ng/mL	72 ng/mL
Lorazepam	20 ng/mL	19 ng/mL
Promazina	100 ng/mL	94 ng/mL
Prometazina	70 ng/mL	61 ng/mL

SC-TFA = Struttura Complessa Tossicologia Forense Antidoping

E’ confermata la presenza nel campione ematico ed urinario di *Carbocaina*.

E’ inoltre presente la *Clorfenamina* nel solo campione urinario.

SEZIONE 3

ACCERTAMENTO

GENETICO-FORENSE

SEZIONE 3. ACCERTAMENTO GENETICO-FORENSE

Come è desumibile dal Verbale di consegna di reperto, alle ore 08.55 del 12 agosto 2011, presso il Posto di Polizia dell'Ospedale di Circolo di Varese, l'Ispettore S. F. Cianci consegnava al Prof. A. Demori i seguenti reperti: blue jeans di marca "Rams", un paio di scarpe tipo tennis marca "Stivo", un paio di calzini di colore nero, pettine in plastica di colore giallo, giubbino in blue jeans marca "Soi Bomb" e cintura in corda di colore nero con scritta bianca "Tremenda voglia di vivere".

Successivamente, come è evincibile dal Verbale di consegna di reperto, in data 18 agosto 2011, presso il Laboratorio di Genetica Forense della Sezione di Medicina Legale dell'Università degli Studi di Milano, il Dr. A. Piccinini, Responsabile del Laboratorio di Genetica Forense, in qualità di Ausiliario Tecnico del perito Prof. A. Demori, prendeva in consegna il reperto costituito da un paio di blue jeans che presentavano molteplici imbrattamenti, al fine di svolgere su di esso accertamenti di laboratorio finalizzati alla definizione dell'eventuale natura ematica di tracce.

Le successive operazioni tecniche di laboratorio sono state svolte presso il medesimo laboratorio alla presenza del perito.

REPERTO

Al caso in oggetto è stato attribuito il n. 69.11.

Al reperto, contrassegnato con numerazione progressiva, è stato attribuito il n. 1 (69.11.1).

Trattasi di un paio di blue jeans di marca "RAMS 23", con la scritta del logo del marchio impressa longitudinalmente a caratteri di colore bianco sulla superficie anteriore corrispondente alla coscia sinistra, immagine stilizzata di soggetto nell'atto della minzione sulla superficie esterna della tasca destra, il numero "23" poco al di sopra della tasca anteriore sinistra tra il bordo superiore dell'indumento e l'apertura della tasca medesima, etichetta posteriore con il logo del marchio in corrispondenza della superficie interna regione lombosacrale.

L'indumento presenta imbrattamenti brunastri anteriormente, di forma irregolare, diffusi lungo la superficie anteriore della coscia sinistra; pressoché indenne la superficie anteriore della coscia destra.

Posteriormente, in regione sacro-perineale paramediana prevalentemente destra, presenta imbrattamento rossastro di forma grossolanamente ovalare, longitudinalmente disposto su di una superficie di cm 16 x 10 ca. Tale imbrattamento viene contrassegnato con la lettera A e ne viene ritagliato un frammento per analisi di laboratorio.

La superficie pressoché totale della tasca sinistra (su di una superficie di cm 10x12 ca.) presenta imbrattamento brunastro con marezzature più chiare, alcune biancastre, che viene contrassegnato con la lettera B e dal quale viene ritagliato un frammento per analisi di laboratorio.

La superficie della tasca destra (su di una superficie di cm 12x9 ca) presenta analogo imbrattamento brunastro con marezzature più chiare, viene contrassegnato con la lettera C e da esso viene ritagliato un frammento per analisi di laboratorio.

Al terzo prossimale-medio della superficie postero-mediale della coscia destra, alcuni imbrattamenti rossastri (una decina in tutto, contrassegnati con la lettera D), di forma tondeggiante od ovalare, dei quali uno di dimensioni maggiori degli altri, del diametro di cm 1 circa, dal quale viene ritagliato un frammento per analisi di laboratorio.

ANALISI GENETICO-FORENSE

DIAGNOSI GENERICA DI SANGUE – COMBUR TEST

Le 4 tracce prelevate sono state sottoposte a test generico orientativo per la natura ematica mediante strip “Combur test” (Roche).

I frammenti ritagliati sono stati posti in incubazione in soluzione fisiologica ed una frazione di liquido eluato è stata posta su ciascuna strip.

DIAGNOSI GENERICA DI SANGUE MEDIANTE TLC

Sono state esaminate le tracce 69.11.1A e 69.11.1D.

Una piccola frazione di eluato ottenuto da ciascuno dei due campioni è stato sottoposto al metodo della cromatografia su strato sottile (TLC)¹ modificato come segue: in una soluzione di 90 mL di metanolo, 7 mL di acido acetico, 3 mL di H₂O distillata saturata per 30 minuti circa è stata posta, in camera chiusa, una piastra di gel di silice

¹ Fiori A, cit. in Lee H.C "Identification and grouping of bloodstains" in Forensic Science Handbook vol I Richard Saferstein Editor; 1982 Prentice-Hall, Inc. Engelwood Cliffs

preventivamente inciso in corrispondenza delle zone di semina in corrispondenza delle quali sono stati seminati 1 campione di sangue umano, ed 1 μL dell'eluato di ciascun campione in esame. Dopo circa 30 minuti di migrazione la superficie della piastra è stata asciugata con aria calda forzata e spruzzata con una soluzione contenente 150 mg di benzidina in 30 mL di etanolo assoluto. La lastra è stata asciugata c.s. e spruzzata con H_2O_2 3%.

RISULTATI

Positività rapida ed intensa per le tracce A e D. Nessun viraggio per le tracce B e C. Per ciascuna traccia esaminata è stata osservata positività intensa e con RF appropriato rispetto al campione di controllo.

L'accertamento genetico-forense ha quindi dimostrato la presenza di tracce di natura ematica sui pantaloni.

SINOSSI CIRCOSTANZIALE – CLINICO – DOCUMENTALE – CONSULENZIALE

Ai fini di una migliore esplicitazione delle preliminari considerazioni medico-legali e tossicologico-forensi (di cui al successivo punto 7) è di seguito riportata la sintesi dei dati documentali, comprensiva dei dati circostanziali, clinici e tecnico-consulenziali, nonché delle risultanze anatomo-istopatologiche e chimico-tossicologiche.

SINOSSI CIRCOSTANZIALE E CLINICO-DOCUMENTALE (ALLEGATO 1)

Il giorno 14.06.2008 il sig. Giuseppe Uva era fermato alle ore 3.00 da una pattuglia dei Carabinieri mentre spostava alcune transenne lungo la pubblica via. Era trasportato alla locale caserma dove, per lo stato di agitazione psicomotoria in cui si trovava, alle ore 4.15 interveniva la Guardia Medica e il medico del 118, che proponeva il ricovero presso il P.S. dell'Ospedale di Varese in regime di T.S.O.. Giungeva in P.S. alle 5.48 del 14.06.2008 con diagnosi di “*agitazione psicomotoria*”. Alle 6.03 circa la Dott.ssa Finazzi, psichiatra, visitava il paziente ed alle 7.15 gli somministrava Talofen 1 fl IM e Farganesse 1 fl IM. Alle 7.46 il paziente si presentava più tranquillo: era somministrato Tavor 1 fl ed era rilevata un'alcolemia di 1.6 g/L (prelievo ematico). Era inoltre eseguita una radiografia del cranio e dei profili orbitari che non rilevava rime di frattura della teca cranica nè dei contorni orbitari. Alle 9.15 il paziente era trasferito nel reparto di Psichiatria; al suo arrivo in reparto si presentava “*sedato ma ben risvegliabile*”, PAO 120/20 mmHg, frequenza cardiaca di 100 bpm. Il Dott. Fraticelli, che prendeva in carico il Sig. Uva, eseguiva esame obiettivo completo che risultava nel complesso negativo (toni cardiaci puri, pause apparentemente libere, non rumori patologici al torace, addome trattabile, escoriazioni superficiali a livello delle ginocchia), richiedeva ECG per valutazione QT/QTc e somministrava infusione EV di En 1 fl in 250 mL di soluzione fisiologica. Alle 10.05 il paziente presentava cianosi periferica e polso non apprezzabile: era quindi chiamato il medico rianimatore che tentava le manovre rianimatorie fino alle 11.10 (ora del decesso) senza mai ottenere ripresa dell'attività cardiaca.

SINOSSI CIRCONSTANZIALE E CLINICO-DOCUMENTALE

UVA GIUSEPPE, anni 43, artigiano

ALLEGATO 1

APR

Allergie non meglio precisate, positività HbsAg, forte fumatore, storia di abuso alcolico (non accertata).

14/06/08 - ore 03.00

Fermato da una pattuglia dei Carabinieri mentre spostava delle transenne lungo la pubblica via, accompagnato in caserma
Ore 04.15: intervento del 118, visto lo stato di agitazione psicomotoria del soggetto disposto TSO e invio in PS

14/06/08 - ore 05.48

Accolto in PS con diagnosi di **sindrome delirante acuta**

06.03	Valutazione psichiatrica (pz inquieto, acritico, rivendicativo, ammette modica ass. di alcol)
07.15	Talofen 1fl 50mg IM Farganesse 1fl 50mg IM
07.46	Lorazepam 1fl 4mg in 250cc di soluzione fisiologica EV Alcolemia con metodo immunochimico su siero (1.6 mg/L)
07.52	Rx cranio e orbite (no rime frattura teca cranica e contorni orbitari)

14/06/08, ore 08.03

Ricovero in Psichiatria

Presa in carico del paziente da parte del Dott. Fraticelli	
9.15	Toni cardiaci puri, pause libere Auscultazione torace non rumori patologici Presenza di escoriazioni superficiali Alito etilico
9.30	En 1 fl 5mg in 250cc fisiologica EV
10.05	Cianosi periferica, assenza di polso Intervento anestesista manovre rianimatorie 10 fl di (illeggibile)
11.10	Costatazione del decesso

+ 3gg

17/06/08: Dott. Motta incaricato da Procura di Varese di procedere a ispezione esterna ed esame autoptico del cadavere.

17/06/08: esame esterno (CT PM Dott. Motta)

20/06/08: sezione cadaverica (CT PM Dott. Motta, CTP Famiglia Uva Dott.ssa Rocco)

Conclusioni Medico-Legali, Dott. Motta (CT PM).

- no sollecitazioni traumatiche significative
- possibile sinergismo tra xenobiotici nel determinare depressione SNC -> insufficienza cardiorespiratoria -> edema polmonare terminale -> decesso

27/06/08: Dott.ssa Vignoli incaricata dalla Procura di Varese di espletare le analisi chimico-tossicologiche sulle matrici cadaveriche.

Conclusioni Chimico-Tossicologiche, Dott.ssa Vignoli (CT PM).

- UAC/BAC post-mortem -> prevalere della fase eliminazione etanolo
- BAC ore 07.46 stimabile pari a 1.2 - 1.3 g/L (0.4-0.5 g/L BAC post-mortem)
- Assunzione concomitante etanolo e farmaci neurodepressori -> sinergia neurotossica -> depressione respiratoria + cardiocircolatoria

01.12.10: decreto del GUP - Tribunale di Varese -> rinvio a giudizio Dott. Fraticelli Carlo per omicidio colposo

Conclusioni Medico-Legali, Prof. Fineschi (CTP Famiglia).

- Ridotta probabilità embolia adiposa determinante per il decesso
- Ridotta probabilità sinergia neurotossica alcol etilico + farmaci
- Possibile concausa cardiaca di natura aritmica (Prometazina e Prometazina -> potenziale aritmogenico).
- Possibile ruolo concausale quadro di stress cardiaco (Tako Tsubo Syndrome)
- Non vi è certezza sulla causa di morte
- Necessità di ulteriori analisi ed approfondimenti:
 - Riesumazione per studio radiografico dello scheletro.
 - Rivalutazione dei preparati istologici
 - Studio del cuore in toto.

05.07.2011: nomina del Collegio Peritale da parte del Giudice monocratico - Tribunale di Varese.

11.07.2011: acquisizione, presso il Laboratorio di Tossicologia Forense e Antidoping del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica di Padova, di:

- Prelievi tissutali fissati in formalina
- Preparati istologici
- Cuore in-toto fissato in formalina.
- Matrici cadaveriche residuali

SINOSSI DELLE CONSULENZE TECNICHE

Si riporta di seguito la Sinossi delle parti ritenute salienti delle Consulenze Tecniche note al Collegio Peritale.

DOTT. MOTTA (CONSULENTE TECNICO DEL PUBBLICO MINISTERO, ALLEGATO 1)

Il C.T. identifica la causa del decesso in *“edema polmonare acuto verificatosi in corso di T.S.O. in soggetto documentatamente in stato di conclamata ubriachezza al momento dell’arrivo in ospedale, la cui genesi è ascrivibile ad un sinergismo di varie sostanze, assunte o somministrate, tale da determinare un’azione depressiva sulle strutture nervose centrali con conseguente insufficienza cardiorespiratoria ed edema polmonare terminale”*.

La suddetta ipotesi è suffragata dalla verifica chimico-tossicologica sui prelievi eseguiti in corso di sezione cadaverica, che ha rilevato la presenza dei principi attivi dei farmaci somministrati e di una concentrazione ematica di etanolo di 0.75 g/L.

Il rilievo di *“modestissima lesività tegumentaria”* (limitate ecchimosi e piccole escoriazioni) ha infine permesso al C.T. di *“escludere che il soggetto abbia subito sollecitazioni traumatiche significative ai fini del determinismo del decesso”*.

DOTT.SSA VIGNALI (CONSULENTE TECNICO DEL PUBBLICO MINISTERO, ALLEGATO 2)

Le analisi chimico-tossicologiche eseguite sui campioni biologici prelevati nel corso delle operazioni settorie effettuate sulla salma di Giuseppe Uva sono state in particolare finalizzate alla ricerca e alla determinazione ematica quantitativa, di alcol etilico e di veleni organici non volatili a natura acida, neutra e basica (tra cui farmaci e sostanze d’abuso); nell’urina sono stati invece ricercati alcol etilico, di cui è stata effettuata la determinazione quantitativa, e le principali sostanze d’abuso.

La ricerca di alcol etilico è stata condotta tramite gascromatografia dello spazio di testa, e la quantità di alcol etilico, misurata rispettivamente nel sangue e nell’urina, è risultata pari a 0.75 g/L e 1.83 g/L. La concentrazione urinaria, superiore a quella ematica, è indice di prevalenza della fase di eliminazione dell’etanolo rispetto a quella di assorbimento. Infatti, la cinetica di

eliminazione dell'etanolo è tale che nelle prime 6 ore si ha una diminuzione della concentrazione ematica pari a 0.11 - 0.15 g/L/ora (alle ore 7.46 aveva un'alcolemia di 1.6 g/L).

La ricerca di veleni organici non volatili nel sangue è stata eseguita impiegando la metodica GC-MS. Tale analisi ha evidenziato la presenza di prometazina (61 ng/mL), di promazina (94 ng/mL), di lorazepam (19 ng/mL) e di clordemetildiazepam (72 ng/mL). Tali determinazioni hanno evidenziato concentrazioni di lorazepam e promazina ai limiti inferiori delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche, concentrazione di prometazina subterapeutica, e concentrazione di clordemetildiazepam ai limiti superiori delle concentrazioni terapeutiche. L'impiego contemporaneo dei quattro farmaci in oggetto è sconsigliato in concomitanza di assunzione di alcol etilico, perché l'azione neurodeprimente che li contraddistingue genera con l'alcol un effetto sinergico, ossia un'amplificazione della depressione centrale che diventa molto maggiore di quella che sarebbe stata prodotta dalle sostanze singolarmente somministrate.

Nelle urine, ricorrendo ad una metodica immunoenzimatica (metodo EMIT[®]), si è proceduto alla ricerca di oppiacei, metadone, amfetamine, cannabinoidi, barbiturici e benzodiazepine, che ha avuto esito negativo.

La C.T. conclude affermando che non vi è incompatibilità tra la presenza nell'organismo di Giuseppe Uva delle sostanze esogene precedentemente citate e la compromissione irreversibile delle funzioni vitali del soggetto.

SINOSSI DELLA CONSENSUA TECNICA DOTT.SSA C. VIGNALI
(C.T. del P.M. - Dipartimento di Medicina Legale Scienze Forensi e Farmaco Tossicologiche "Antonio Fornari" - Università di Pavia)

PRELIEVI (in corso di autopsia)

- Sangue 20 mL
- Urina 20 mL
- Bile 10 mL
- Contenuto gastrico 10 mL
- Liquor 3 mL

A

DETERMINAZIONE ALCOL (sangue e urina)

Tecnica: gascromatografia
Formula: $\text{alcol etilico g/L} = C/R \times t^2$
Risultati: 0.75 g/L (sangue) e 1.83 g/L (urina)



Dai risultati: fase di eliminazione alcol

3,46 ore

- Ore 11:10: decesso
- Ore 7:46 (ante-mortem): alcolemia 1.6 g/L (su siero → valori maggiori che su sangue intero)
- Nella prima 6 ore alcol ↓ 0.11-0.15 g/L/ora



Alcolemia > 1.5 g/L → vera e propria ubriachezza
+
Molecole neurodepressive
↓
EFFETTO SINERGICO
(depressione respiratoria e cardiocircolatoria)



Controindicato somministrare farmaci attivi sul SNC con anamnesi positiva recente per alcol

B

DETERMINAZIONE OPIACEI, AMPETAMINE, CANNABINOIDI, BARBITURICI (urina)



Esito Neg

C

DETERMINAZIONE VELENI ORGANICI NONVOLATILI (sangue)

Tecnica: GC-MS.
1 mL diluito con 4 mL di tampone fosfato + 50 µL miscela standard interni.
Estrazione in fase solida con colonnine Bond Elut Certify.



PHENOTHAZINE (Furazane)	• Fenotiazina (antipsicotico, antiparkinson). • $t_{1/2}$: 12 ore. • Picco plasmatico: 2-5 ore. • Livelli ematici terapeutici: 100-400 ng/mL	61 ng/mL (concentrazione subterapeutica)
PROCHAOLINA (Tachidina)	• Proclorazina (antipsicotico, antiparkinson). • $t_{1/2}$: 15-30 ore. • Picco plasmatico: 2-4 ore. • Livelli ematici terapeutici: 100-400 ng/mL	34 ng/mL (al limite inferiore delle concentrazioni terapeutiche)
LORAZEPAM (Tavor)	• BZD (ansiolitico, ipnotico). • $t_{1/2}$: 10-20 ore. • Livelli ematici terapeutici: 20-250 ng/mL	19 ng/mL (al limite inferiore delle concentrazioni terapeutiche)
CLONIDIN (CLONIDINAMINE)	• BZD (ansiolitico, ipnotico). • $t_{1/2}$: 50-140 ore. • Livelli ematici terapeutici: 70 ng/mL. • Metabolismo epatico: ossidazione a clonazepam. • Eliminazione renale.	72 ng/mL (concentrazione al più elevata livelli terapeutici)



• Impiego sconsigliato in concomitanza di alcol etilico → **EFFETTO SINERGICO NEURODEPRESSIVO**
• Non sottovalutare **EFFETTO SINERGICO** della contestuale somministrazione di farmaci con azione sovrapponibile, ancorché presenti nei torrente circolatorio a dosi terapeutiche.



La presenza nell'organismo di sostanze esogene riscontrate è compatibile con una compromissione irreversibile delle funzioni vitali.

*PROF. TAVANI (CONSULENTE TECNICO DEL DOTT. FRATICELLI, ALLEGATO
3)*

Secondo il C.T. l'ipotesi di causa di decesso, identificata dal Dott. Motta nell'insufficienza cardio-respiratoria provocata dall'insulto tossico encefalico da sinergismo alcol/farmaci, risulta formulata solo sulla base della perizia chimico-tossicologica della biologa Dott.ssa Vignali, la quale si è limitata a segnalare il potenziale effetto tossico dell'avvenuta assunzione di psico-farmaci da parte del soggetto in stato di ebbrezza alcolica.

La terapia somministrata dal Dott. Fraticelli, pur in presenza di uno stato d'intossicazione alcolica, non poteva condizionare l'evoluzione letifera della malattia, sia nell'ipotesi di una morte "cardiaca", sia nell'ipotesi di una morte per embolia "adiposa". Qualora si fosse trattato di un'intossicazione acuta tra alcool e farmaci, le condizioni di insufficienza respiratoria si sarebbero aggravate progressivamente e le misure rianimatorie avrebbero avuto effetto benefico sulle condizioni di insufficienza respiratoria e sul deficit di ossigenazione encefalico e cardiaco.

SINOSSI DELLA CONSULENZA TECNICA PROF. MARIO TAVANI
(C.T. DR. FRATICELLI – Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Legale
dell'Università dell'Insubria)

Processo penale a carico del Dott. Fraticelli: "...in cooperazione calposa con il Dott. M. Catenazzi, cagionavano la morte di Uva Giuseppe..."

Dott. Motta, C.T. dei PMI non esprime giudizio sulla qualità dell'operato professionale del Dott. Fraticelli.

Rinvio a giudizio del Dott. Fraticelli solo sulla base delle considerazioni del CT del PM Biologa Dott.ssa Vignali, senza che sia ancora stata precisata la causa di morte del paziente.

Segnalazione Dott.ssa Vignali e CT clinico di parte civile, Dott. Petrucci: potenziale effetto tossico assunzione di psico-farmaci in stato di ebbrezza alcolica.

Relazione del C.T. famiglia, Dott.ssa Celli sulla valutazione del comportamento del Dr. Fraticelli:

AFFERMAZIONI DOTT.SSA CELLI	MOTIVAZIONE AFFERMAZIONE DOTT.SSA CELLI
Incongruità della somministrazione di Enal signor Uva.	Assente.
Comportamento del personale medico di P.S. e del reparto di Psichiatria censurabile.	Non predisporre adeguate misure diagnostiche terapeutiche volte a valutare le condizioni preesistenti del paziente prima di intraprendere la terapia. Non indicare però omissioni censurabili.

Ipotesi causa di morte:

Consulenti	Cause della morte
CT per il PM (Motta, Vignali)	Sinergismo tra farmaci: azione depressiva su SNC → insufficienza cardio-respiratoria con edema polmonare terminale.
Dott.ssa Celli (non ha esaminato i vetrini)	Sofferenza miocardica su base ischemica.
Altri (non hanno esaminato i vetrini)	Arresto cardiaco per disturbi del ritmo, da stress o per meccanismi combinati.

Manca causa certa di morte

Non valutabile:

- nesso di causalità tra azioni-omissioni del Dott. Fraticelli e il decesso del paziente;
- qualità del comportamento assistenziale del Dott. Fraticelli.

Riferimento a relazione del C.T. tossicologo clinico (Dott. Locatelli): non ammissibile nesso causale tra la somministrazione da Dott. Fraticelli e morte di Uva (ipotesi ritenuta altamente improbabile anche dal Prof. Fresconi in dibattimento).

Tp selettiva somministrata da Dott. Fraticelli e connessa in considerazione dei seguenti elementi clinici:
- stato sedazione lieve, da risvegliabile;
- dati anamnestici significativi di uno stato aggressivo per intensa agitazione psico-motoria;
- parametri vitali nella norma sia nell'attualità sia nel passaggio in P.S.

Ta somministrata dal Dott. Fraticelli, pur in presenza di stato di intossicazione alcolica, non poteva condizionare l'evoluzione letale della malattia né in caso di morte cardiaca né in caso di morte per embolia adiposa.

MOTIVI DI ESCLUSIONE DI DIAGNOSI DI INTOSSICAZIONE ACUTA ALCOLICA/FARMACI
Le condizioni respiratorie si sarebbero gradualmente aggravate.
Le misure rianimatorie avrebbero avuto effetto benefico sulle condizioni di insufficienza respiratoria e sul deficit di ossigenazione encefalica e cardiaca.
Farmaco somministrato alle ore 9.20 in Feb 250cc; migliore ore 10.05: intervallo troppo breve affinché la molecola manifestasse un effetto neurotossico.

Validazione comportamento clinico professionale del Dott. Fraticelli:
- somministrazione Feb 250 cc-1 fl. EN; buona pratica clinica per questo tipo di urgenze

Indicata per mettere il pz in sicurezza rispetto ad atti aggressivi senza ricorrere alla contenzione fisica

Stande professionalità del Dott. Fraticelli che, conscio del potenziale pericolo che correva il pz:
- sottopose a esame obiettivo il pz prima di prescrivere EN;
- richiese ECG e ricerca sostante d'abuso nelle urine.

FRUENZA	Diuzione EN mediante somministrazione fleboclisi.
PERIZIA	Indicate BZD (EN): - nei casi di ipomacchia patologica complicata da aggressività e agitazione psicomotoria; - in previsione del verificarsi di sindrome astinenziale, pericolosa anche qualora vitam.

CONCLUSIONI PROF. TAVANI

Sono ipotizzabili soltanto due condotte:

- contenzione;
- procedere esattamente come fece il Dott. Fraticelli.

Inoltre, la somministrazione del farmaco è avvenuta alle ore 9.20 in flebo da 250 cc, mentre il malore si è manifestato alle ore 10.00, quindi in un arco di tempo troppo breve perché si evidenziasse l'effetto neurotossico della molecola in circolo.

Per quanto attiene alla valutazione del comportamento clinico - professionale del Dott. Fraticelli, grande professionalità è stata dimostrata nel disporre l'esecuzione di un ECG, la ricerca di sostanze di abuso nelle urine e nell'eseguire un esame obiettivo precedentemente alla prescrizione della terapia sedativa di mantenimento. Quest'ultima (flebo 250 cc + 1 fl En 5 mg) è quella indicata, secondo la buona pratica clinica, per questo tipo di urgenze (mettere il paziente in sicurezza rispetto ad atti aggressivi senza ricorrere alla contenzione fisica). La diluizione del farmaco in una fleboclisi è stato un comportamento prudente. La perizia si è manifestata nel far ricorso proprio a quella categoria di psico-farmaci indicata nei casi di ubriachezza patologica complicati da aggressività e agitazione psicomotoria, anche in funzione di una prevenzione della sindrome astinenziale, pericolosa quoad vitam. *In conclusione, sono ipotizzabili due tipi di condotta: o non si prendeva alcun provvedimento o, esclusa la contenzione fisica, si doveva procedere esattamente come fece il Dott. Fraticelli.*

DOTT. LOCATELLI (CONSULENTE TECNICO DEL DOTT. FRATICELLI, ALLEGATO 4)

Il C.T. ritiene di *“escludere l'edema polmonare acuto come possibile causa di decesso, la quale è configurabile invece in un evento cardiaco terminale, ipotesi suffragata dalla presenza di alterazioni anatomo-istopatologiche unitamente al movimento degli enzimi di necrosi”*. L'assenza di intossicazione da farmaci (presenti a concentrazioni terapeutiche e subterapeutiche, incapaci di dare un'interferenza significativa con l'etanolo) al momento del decesso, unitamente all'assenza di grave intossicazione da etanolo al momento del decesso, all'assenza di sedazione eccessiva ed all'assenza di evidenza clinica di intossicazione da benzodiazepine, ha permesso di concludere che *la somministrazione dei farmaci in atti non è stata causa o concausa di morte del Sig. Giuseppe Uva, che il comportamento del Dott. Fraticelli risulta “perfettamente coerente” al caso ed alla situazione, e che i farmaci e la dose a cui sono stati somministrati sono adeguati per il trattamento della patologia presentata.*

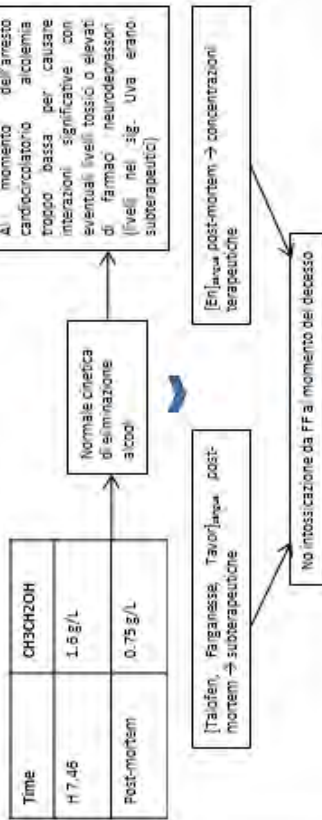
SINOSSI DELLA CONSULENZA TECNICA DOTT. C. A. LOCATELLI
(C.T. DOTT. FRATICELLI – Specialista in Anestesia e Rianimazione, in Farmacologia
indirizzo Tossicologia)

Approccio terapeutico in P.S. e nel Reparto di Psichiatria adeguato e corretto:

CONDOTTA OPPORTUNA (SECONDO DR. LOCATELLI)	
Necessità di sedare pz in grave stato di agitazione psicomotoria.	Sedazione (Lorazepam, Prometazina) finalizzata a controllare pz pericoloso per se e per gli altri. I farmaci utilizzati sono quelli somministrati nella pratica clinica.
Somministrazione Talifen, Farganasse e Tavor.	Non controindicata (assenza segni di eccessiva sedazione, non segnalazioni al momento del trasferimento in reparto).
Grave stato di agitazione psico-motoria → trattamento farmacologico con ENK.	Non controindicato.
Richiesta ECG per valutare QT/QTc.	Richiesta opportuna secondo le norme di buona pratica clinica e linee guida.

CONSIDERAZIONI DEL DOTT. LOCATELLI IN MERITO ALLA CONSULENZA TECNICA DELLA D.R.S.S.A. VIGIMILI

Il sig. Uva non aveva più consumato alcool da le ore 3.00



Da punto di Visto farmaco-tossicologico e clinico non è la stessa cosa ipotizzare:

- interazione con somma di effetti tossici per livelli sovratrapeutici o per valori almeno pari ai massimi livelli terapeutici;
- interazioni tossiche per livelli riconosciuti privi di effetti terapeutici.

Nel caso in esame tutti i FF somministrati:

- bassa tossicità acuta;
- dosi corrette;
- non controindicati.

Intossicazione acuta da BZD configura una sindrome tipica (insufficienza cerebrale e respiratoria, ipotonia muscolare, atassia, iporiflessia, miocli e PC normale) e la diagnosi è clinica.

Assenza sindrome clinica tipica esclude lo stato di intossicazione da BZD.

CONCLUSIONI DOTT. C.A. LOCATELLI

- Edema polmonare acuto terminale non configura come causa di decesso tipica di sovradosaggio FF/sostanze neurodepressive.
- Al momento dell'aggravamento e del decesso → etanoloemia troppo bassa per causare interazioni significative con i farmaci neurodepressori, a loro volta a concentrazioni sub-terapeutiche e terapeutiche.
- Non vi è farmaco più sicuro di una BZD per sedare un paziente in grave agitazione psico-motoria e per prevenire possibile SPR astinente da alcool etilico.
- Possibile evento cardiaco terminale come causa del decesso viste le alterazioni anatomico-patologiche, esami (istologici), movimento enzimi necrotici e l'edema polmonare acuto.
- En somministrato in presenza di concentrazioni di alcool ormai lontane da quelle considerate pericolose per un'associazione di effetti neurodepressori.
- Non esistono in letteratura casi di decesso correlati a presenza di livelli subterapeutici o terapeutici di fenotazina e BZD.

Il comportamento del Dott. Fraticelli risulta perfettamente adeguato al caso e alla situazione

SINOSSI DELLE RISULTANZE PERITALI PRELIMINARI

ACCERTAMENTO ANATOMO-ISTOPATOLOGICO

Dalla valutazione del materiale cadaverico esaminato sono emersi i seguenti reperti anatomico-istopatologici: prolasso mitralico con fibrosi sostitutiva dei muscoli papillari, embolia grassosa di midollo emopoietico e lesioni cutanee recenti.

ACCERTAMENTO TOSSICOLOGICO-FORENSE

I risultati quali-quantitativi descritti nella “Relazione di Consulenza Tecnica Chimico-Tossicologica” della Dott.ssa C. Vignali sono stati confermati, anche in ordine all’assenza di altre sostanze xenobiotiche, all’uopo ricercate.

E’ stata inoltre rilevata la presenza di *Clorfenamina* nel solo campione urinario.

ACCERTAMENTO GENETICO-FORENSE

L’accertamento ha evidenziato la presenza di tracce di natura ematica sui pantaloni (diagnosi generica mediante Combur Test e cromatografia su strato sottile).

CONSIDERAZIONI MEDICO-LEGALI PRELIMINARI

Si riporta di seguito l'esposizione di considerazioni medico-legali preliminari, fondate su altrettanto preliminari osservazioni anatomo-istopatologiche, farmaco-cinetiche e farmaco-dinamiche.

OSSERVAZIONI ANATOMO-ISTOPATOLOGICHE

In accordo alle specifiche risultanze il cuore presenta una grave anomalia caratterizzata da prolasso della mitrale e fibrosi dei muscoli papillari. Il prolasso della mitrale è una cardiopatia aritmogena a rischio di arresto cardiaco per fibrillazione ventricolare. Nell'esperienza del Registro Morte Improvvisa della Regione Veneto esso rappresenta il 10% delle morti improvvise aritmiche (Thiene G, Carturan E, Corrado D, Basso C. Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? Cardiovasc Pathol 2010; 19: 207-217; Corrado D, Basso C, Nava A, Rossi L, Thiene G. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse. G Ital Cardiol 1997; 27: 1097-1105). L'arresto cardiaco aritmico vede la concausa di 3 fattori:

- 1) substrato (in questo caso il prolasso mitralico con fibrosi dei muscoli papillari);
- 2) evento scatenante (sforzo, emozione, ecc.); nel caso di specie farmaci sedativi o fattori emotivi (eccitazione, azioni di contenimento, traumi escoriativi o altro); non sono state effettuate le indagini sui recettori delle catecolamine per mancata disponibilità di tessuto congelato, non prelevato all'atto dell'autopsia.
- 3) Influenza del sistema neurovegetativo, ovvero influenza del simpatico sul cuore.

L'associazione di embolie grasse con tessuto emopoietico è suggestiva di recenti fratture. Non sembra trattarsi, tuttavia, di embolie di entità adeguata a causare o concausare la morte. Potrebbe, peraltro, trattarsi di fratture costali occorse nei tentativi di rianimazione per la resuscitazione dall'arresto cardiaco, comunque non riportate nel verbale autoptico. Non possono escludersi traumi precedenti (autolesivi? percosse?).

L'effettuazione di esami radiologici, ed in particolare, di una tomografia assiale computerizzata sul cadavere esumato consentirebbe la identificazione di sussistenza, natura e tipologia di eventuali fratture.

OSSERVAZIONI FARMACO-CINETICHE E FARMACO-DINAMICHE

La valutazione epicritica farmaco-cinetica e farmaco-dinamica ha implicato l'espletamento delle seguenti operazioni:

1. caratterizzazione del soggetto in esame;
2. rilevazione farmacocinetica degli xenobiotici psicoattivi somministrati;
 - i. fenotiazine (promazina e prometazina);
 - ii. benzodiazepine (lorazepam e clordemetildiazepam);
 - iii. etanolo;
 - iv. concentrazioni post-mortali;
3. rilevazione effetto farmaco-dinamico combinato degli xenobiotici psicoattivi somministrati;
 - i. interazione tra coppie di xenobiotici;
 - ii. interazione tra 3 xenobiotici;
 - iii. interazione tra 4 xenobiotici;
4. identificazione – rilevanza causale degli xenobiotici nel determinismo del decesso.

CARATTERIZZAZIONE DEL SOGGETTO IN ESAME

Trattasi di soggetto di sesso maschile, dell'età di 43 anni e di razza caucasica con le seguenti caratteristiche antropometriche:

- altezza 182 cm;
- peso 75 kg.

Nonostante il rilievo di positività per HBsAg, la normalità degli indici di funzionalità epatica indica un metabolismo epatico normofunzionante.

La disamina della documentazione clinica non rileva inoltre dati indicativi di alterazione dell'escrezione renale degli xenobiotici.

FARMACOCINETICA DEGLI XENOBIOTICI PSICOATTIVI SOMMINISTRATI

Durante il ricovero furono somministrati i farmaci riportati in Tabella 3.

Tabella 3

CLASSE	PRINCIPIO ATTIVO <i>NOME COMMERCIALE</i>	DOSE	SOMMINISTRAZIONE	
			VIA	ORARIO
fenotiazine	Prometazina <i>Farganesse</i>	50 mg	IM	07.15
	Promazina <i>Talofen</i>	50 mg	IM	07.15
benzodiazepine	Lorazepam <i>Tavor</i>	4 mg in 250 cc fisiol.	EV	07.46
	Clordemetildiazepam <i>En</i>	5 mg in 250 cc fisiol.	EV	09.30 circa

Legenda

IM: intramuscolare

EV: endovenosa

Alle ore 07.46 era inoltre rilevato, mediante tecnica immunochimica, un tasso alcolemico pari a 1,6 g/L.

Sarà di seguito stimata la concentrazione ematica di suddetti xenobiotici durante il ricovero ed al momento del decesso e confrontata con le concentrazioni plasmatiche terapeutiche tossiche riportate in Tabella 4 e desunte dalla letteratura di merito.²

Tabella 4

	Conc. plasmatiche (ng/mL)	
	<i>Terapeutiche</i>	<i>Tossiche</i>
PROMETAZINA	100 – 400	1000
PROMAZINA	10 – 400	2000 - 3000
LORAZEPAM	20 - 250	300 - 600
CLORDEMETILDIAZEPAM*	200 - 800	1500 - 2000

** per analogia con il NORDAZEPAM*

²Uges D.R.A. et al. cit. in Jickells S., Negrusz A. - *Clarke's Forensic Toxicology*. Pharmaceutical Press, 2008; London – Chicago.

Fenotiazine: promazina e prometazina (Allegato 5)

La stima della concentrazione ematica terrà conto dei seguenti presupposti:

- via di somministrazione intramuscolare;
- cinetica di disposizione monocompartimentale;
- analogia di struttura e di proprietà chimiche tra promazina e prometazina.

La curva cinetica è stata costruita utilizzando le concentrazioni desunte da uno studio³ che correla la somministrazione di una dose di prometazina (25 mg) al rilievo ad intervalli prestabiliti della concentrazione ematica del farmaco su sangue intero. Nel caso di specie, proporzionalmente alla somministrazione di una dose di 50 mg di promazina e di 50 mg di prometazina, i rispettivi valori di concentrazione ematica, successivamente utilizzati come punti per costruire la curva cinetica, sono stati considerati con valori doppi (Tabella 5, Figura 1).

Tabella 5

Orario	Conc. (ng/mL)
07:15	0
07:45 (+30')	12,8
08:15 (+1h)	16,6
09:15 (+2h)	28,4
11:15 (+4h)	44,8
13:15 (+6h)	16,6
15:15 (+8h)	17
19:15 (+12h)	3

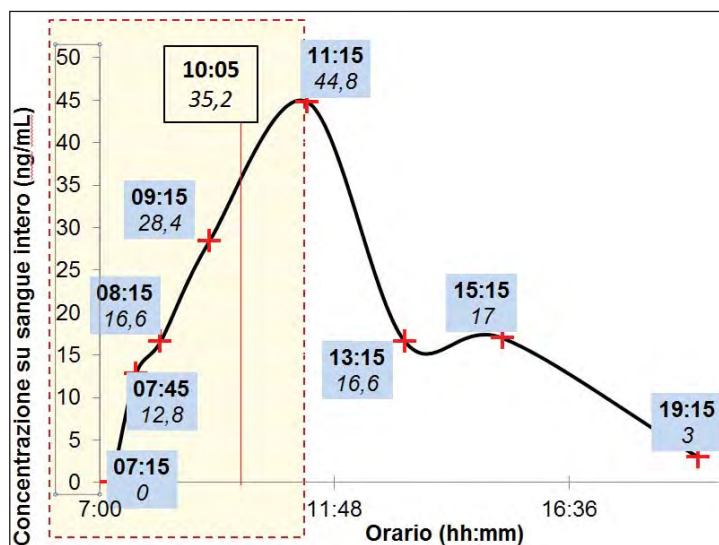
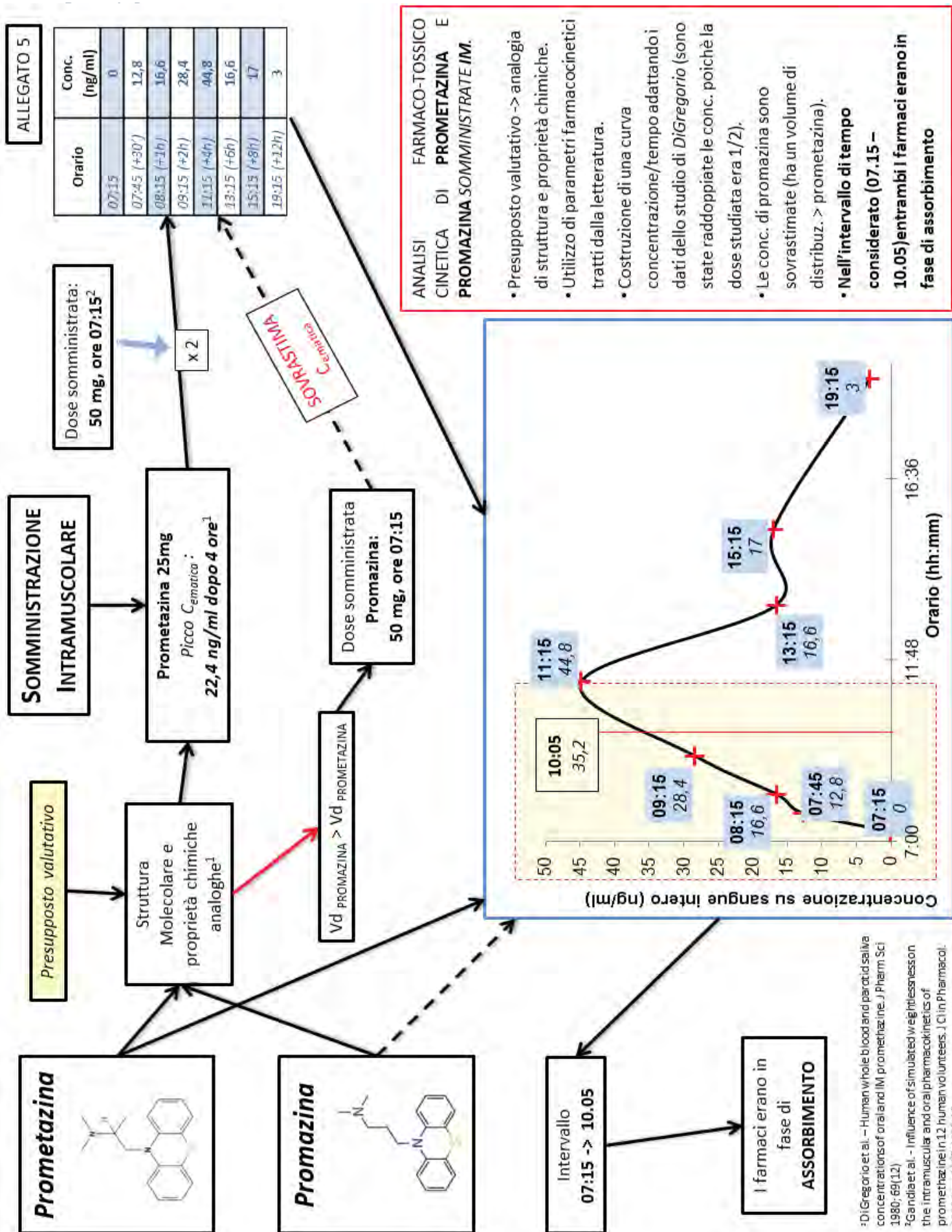


Figura 1

³ Di Gregorio G.J., Ruch E., *Human whole blood and parotid saliva concentrations of oral and intramuscular promethazine*, J. Pharm. Sci., 1980 Dec;69(12):1457-9.



¹DiGregorio et al. - Human whole blood and parotid saliva concentrations of oral and IM prometazine. J Pharm Sci 1980; 69(12)

²Gandia et al. - Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of prometazine in 12 human volunteers. J Clin Pharmacol. 2006 Sep; 46(9):1008-16.

Come evidenziato in Tabella 5, l'intervallo di tempo considerato implica che i farmaci fossero in fase di assorbimento.

Dal confronto con concentrazioni plasmatiche terapeutiche e tossiche riportate in Tabella 4, durante il ricovero:

- la concentrazione ematica di *promazina* fu sempre compresa nell'intervallo terapeutico;
- la concentrazione ematica di *prometazina* fu sempre inferiore all'intervallo terapeutico, ovvero sub-terapeutica.

Benzodiazepine: lorazepam e clordemetildiazepam (Allegati 6-7)

La stima della concentrazione ematica tiene conto dei seguenti presupposti:

- somministrazione endovenosa a velocità costante⁴;
- cinetica di disposizione monocompartimentale;
- cognizione dei parametri farmacocinetici esposti nella Tabella 6.

Tabella 6

	Lorazepam	Clordemetildiazepam
Vd	1,1 L/Kg	2,02 L/Kg
$t_{1/2}$	12,5 ore	146 ore

La curva cinetica è stata costruita per ogni farmaco calcolando i parametri necessari a descrivere:

- la fase di infusione;
- la fase post-infusione.

Fase di infusione. Sono stati ipotizzati due possibili tempi di infusione (T_{inf}) per ciascun farmaco (Tabella 7), rispettivamente:

- un tempo *minimo*, stabilito arbitrariamente in 0,1 ore (ovvero 6 minuti);
- un tempo *massimo*, ovvero il più ampio intervallo di tempo ipotizzabile sulla base dei dati circostanziali, per effettuare l'infusione.

Tabella 7

	Lorazepam	Clordemetildiazepam
T_{inf} <i>minimo</i>	0,1 ore	0,1 ore
T_{inf} <i>massimo</i>	1,5 ore	0,58 ore

⁴ Palatini P. - *Farmacocinetica – Principi ed applicazioni cliniche*. Cleup - Padova

Allegato 6
Lorazepam
 $t_{1/2} = 12,5 \text{ h}$
 $V_d = 1,1 \text{ l/kg}$

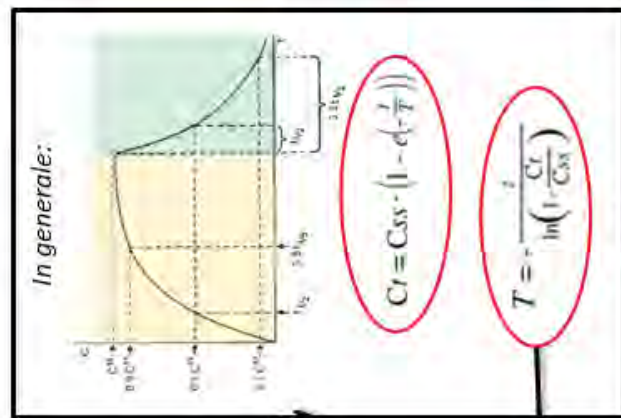
ENDOVENOSA
A VELOCITÀ COSTANTE

Cinetica di disposizione
MONOCOMPARTIMENTALE^{1,2}

Dose somministrata:
4 mg in 250 cc
fisiologica

Tempo di infusione
dalle ore **07:46**
alle ore **???** (max. 09:15)

T_{inf} (h)	V_{inf} (mg/h)	C_{ss} (ng/ml)
1,5	2,66	581,82
1	4	872,73
0,5	8	1745,45
0,25	16	3490,91
0,2	20	4363,64
0,1	40	8727,27
0,05	80	17454,54



Noti T e C_{ss} , in fase di infusione, sarà possibile conoscere per ogni valore di t il valore C_t (nel plasma) corrispondente

Quando viene sospesa l'infusione, prevale l'eliminazione

$t' =$ istante in cui viene sospesa l'infusione
 $t_e =$ istante considerato in fase di eliminazione ($\geq t'$)

$$C_{te} = C_{t'} \cdot e^{-\left(\frac{t_e - t'}{T}\right)}$$

Noti T e $C_{t'}$, sarà possibile conoscere per ogni valore di t_e il valore di C_{t_e} (nel plasma) corrispondente

ANALISI FARMACO-TOSSICO CINETICA DI **LORAZEPAM**
SOMMINISTRATO EV A VELOCITÀ COSTANTE.

- Presupposti valutativi:
 1. cinetica di disposizione monocompartimentale
 2. applicazione di un modello farmacocinetico generale per somministrazioni EV a velocità costante
- Calcolo dei parametri cinetici necessari alla costruzione di una curva concentrazione/tempo che descriva la fase di infusione e quella post-infusione.

¹ Baselt - Disposition of toxic drugs and chemicals In man. 7° ed.
² Swart et al. - Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration. Am J Kidney Dis. 2005 Feb;45(2):360-71.

Lorazepam 4 mg in 250cc EV

$t_g = 12,5 \text{ h}$
 $Vd = 1,1 \text{ l/kg}$

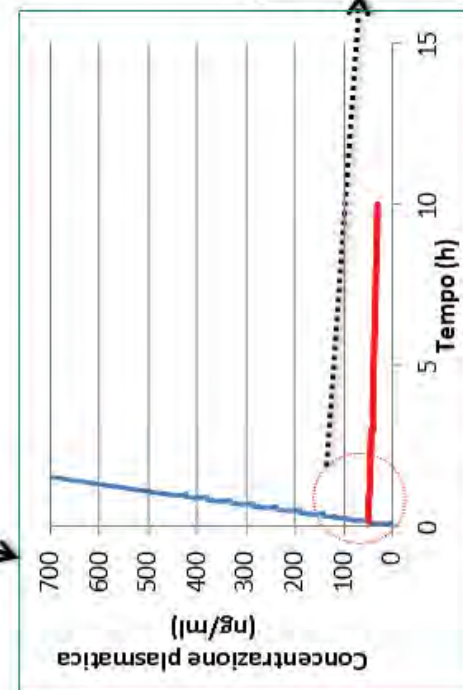
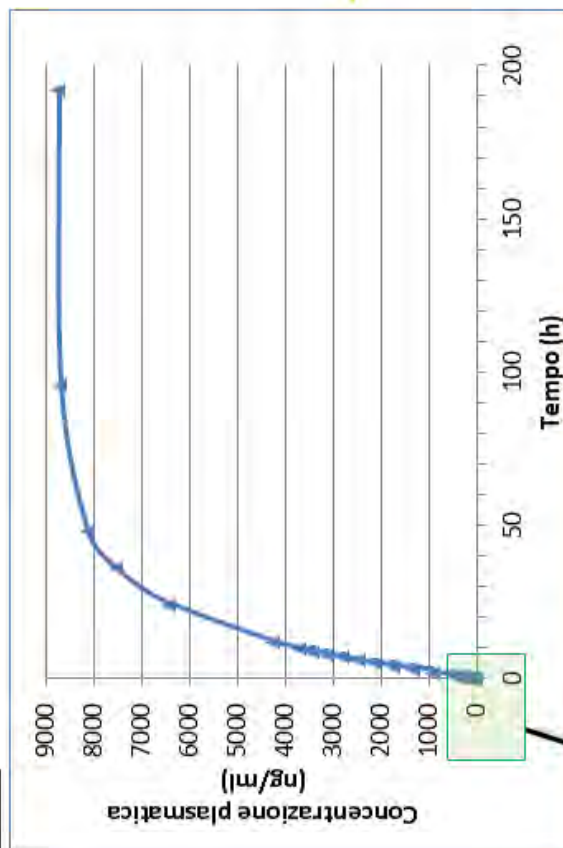
Ipotesi valutativa

Infusione:
07:46 -> 07:52

$T_{inf} = 0,10 \text{ h}$
 $V_{inf} = 40 \text{ mg/h}$
 $C_{ss} = 8727,27 \text{ ng/ml}$
 $T = 18,03369$

$t' = 0,10 \text{ h}$
 $Ct' = 48,26033$

t_e (h)	Ct_e (ng/ml)
0,1	48,26
0,2	47,99
0,25	47,86
0,3	47,72
0,4	47,46
0,5	47,20
0,6	46,94
0,7	46,68
0,8	46,42
0,9	46,16
1	45,91
2	43,43
3	41,09
4	38,87
5	36,77
6	34,79
7	32,91
8	31,14
9	29,46
10	27,87



Dall'istante t' in poi, la concentrazione tende a decrescere

Stima concentrazione alle 10:05
07:46 -> 10:05 -> 2 h e 19' = 2,32 h
Pertanto, per $t_e = 2,32 \text{ h}$,
 $Ct_e = 42,67$

ANALISI FARMACO-TOSSICO CINETICA DI LORAZEPAM SOMMINISTRATO EV A VELOCITA' COSTANTE.

- Presupposti valutativi -> ipotizzato un tempo di infusione di 6 minuti (0,1 h) e calcolo della relativa velocità di infusione
- Calcolo dei parametri cinetici in funzione della velocità di infusione
- Applicazione del modello farmacocinetico generale precedentemente esposto per il calcolo della concentrazione plasmatica di farmaco istante per istante, sia in fase di infusione che al termine della fase di infusione

Lorazepam 4 mg in 250cc EV

$t_g = 12,5 \text{ h}$
 $V_d = 1,1 \text{ l/kg}$

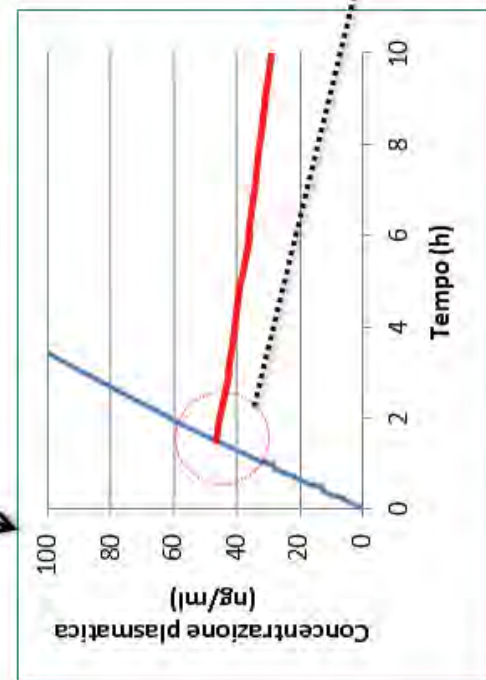
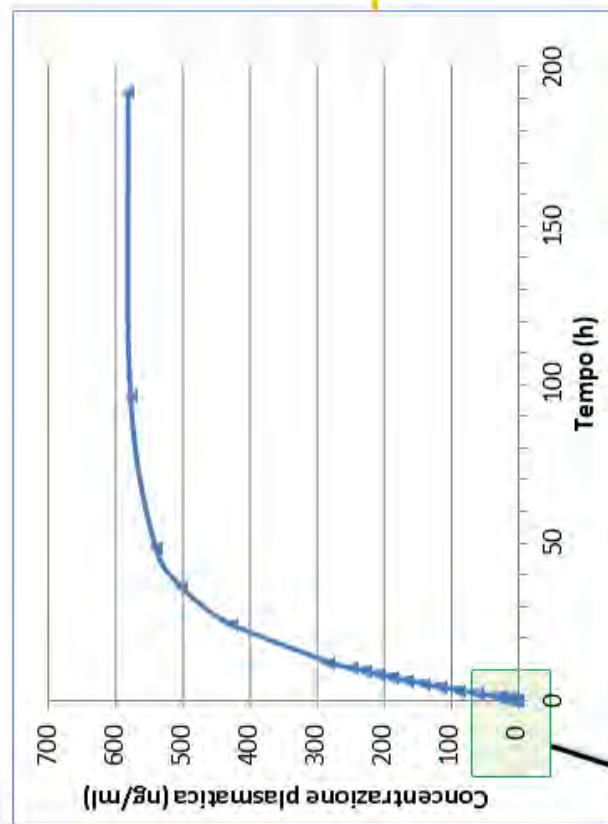
Ipotesi valutativa

**Infusione:
07:46 -> 09:15**

$T_{inf} = 1,5 \text{ h}$
 $V_{inf} = 2,66 \text{ mg/h}$
 $C_{ss} = 581,82 \text{ ng/ml}$
 $T = 18,03369$

$t' = 1,5 \text{ h}$
 $Ct' = 46,43642$

t_e (h)	Ct_e (ng/ml)
1,5	46,43
2	45,16
3	42,73
4	40,42
5	38,24
6	36,18
7	34,22
8	32,38
9	30,63
10	28,98



Dall'istante t'
in poi, la
concentrazione
tende a
decrescere

Stima concentrazione alle 10:05
07:46 -> 2 h e 19' = 2,32 h
Pertanto, per $t_e = 2,32 \text{ h}$,
 $Ct_e = 44,37$

t (h)	Ct (ng/ml)
0	0
0,1	3,21
0,2	6,41
0,25	8,01
0,3	9,59
0,4	12,76
0,5	15,90
0,6	19,03
0,7	22,15
0,8	25,24
0,9	28,32
1	31,38
1,5	46,43
2	61,07
3	89,16
4	115,74
5	140,88
6	164,66
7	187,17
8	208,45
9	228,59
10	247,65
12	282,73
24	428,07
36	502,78
48	541,19
96	578,98

ANALISI FARMACO-TOSSICO
CINETICA DI **LORAZEPAM**
SOMMINISTRATO EV A
VELOCITA' COSTANTE.

- Presupposti valutativi -> ipotizzato un tempo di infusione di 1,5 ore (1,5 h) e calcolo della relativa velocità di infusione
- Calcolo dei parametri cinetici in funzione della velocità di infusione
- Applicazione del modello farmacodinamico generale precedentemente esposto per il calcolo della concentrazione plasmatica di farmaco istante per istante, sia in fase di infusione che al termine della fase di infusione

Allegato 7

Clordemetildiazepam

$t_{1/2} = 146 \text{ h}$
 $V_d = 2,02 \text{ l/kg}$

ENDOVENOSA
A VELOCITÀ
COSTANTE

Cinetica di disposizione
MONOCOMPARTMENTAL

Dose somministrata:
5 mg in 250 cc
fisiologica

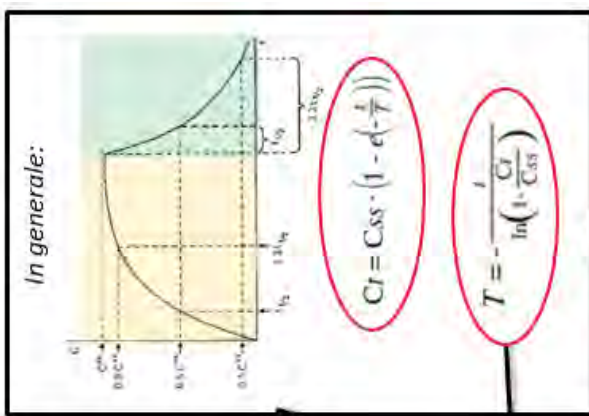
Tempo di infusione
dalle ore 9:30
alle ore ??? (max. 10:05)

T_{inf} (h)	V_{inf} (mg/h)	C_{ss} (ng/ml)
0,58	8,62	11962,17
0,5	10	13877,23
0,4	12,5	17346,53
0,3	16,66666667	23128,71
0,2	25	34693,07
0,1	50	69386,14

$T = 210,633476$

$Ct_{1/2} = \frac{1}{2} C_{ss} \rightarrow T = - (t_{1/2} / \ln \frac{1}{2})$

$C_{ss} = \frac{(1,44 \cdot V_{inf} \cdot t_{1/2})}{V_d}$
 $t_{1/2}$
 V_d
 $V_{inf} = \frac{Dose}{T_{inf}}$



Noti T e C_{ss} , in fase di infusione, sarà possibile conoscere per ogni valore di t il valore C_t (nel plasma) corrispondente

Quando viene sospesa l'infusione, prevale l'eliminazione

$t' =$ istante in cui viene sospesa l'infusione
 $t_e =$ istante considerato in fase di eliminazione ($\geq t'$)

$$C_{te} = C_t' \cdot e^{(-\frac{t_e - t'}{T})}$$

Noti T e C_t' , sarà possibile conoscere per ogni valore di t_e il valore di C_{te} (nel plasma) corrispondente

ANALISI FARMACO-TOSSICO CINETICA DI CLORDEMETILDIAZEPAM
SOMMINISTRATO EV A VELOCITÀ COSTANTE.

- Presupposti valutativi:
 1. cinetica di disposizione **monocompartmentale**
 2. applicazione di un **modello farmacocinetico generale per somministrazioni EV a velocità costante**
- Calcolo dei parametri cinetici necessari alla **costruzione di una curva concentrazione/tempo** che descriva la fase di infusione e quella post-infusione.

Clordemetildiazepam **5 mg in 250cc EV**

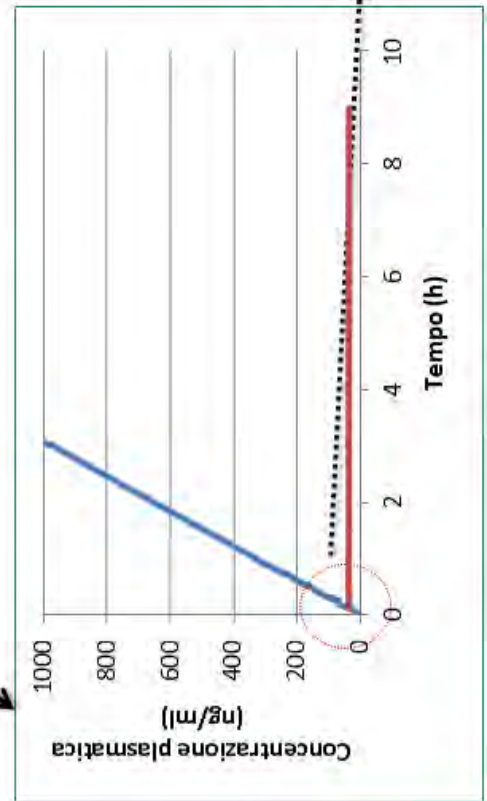
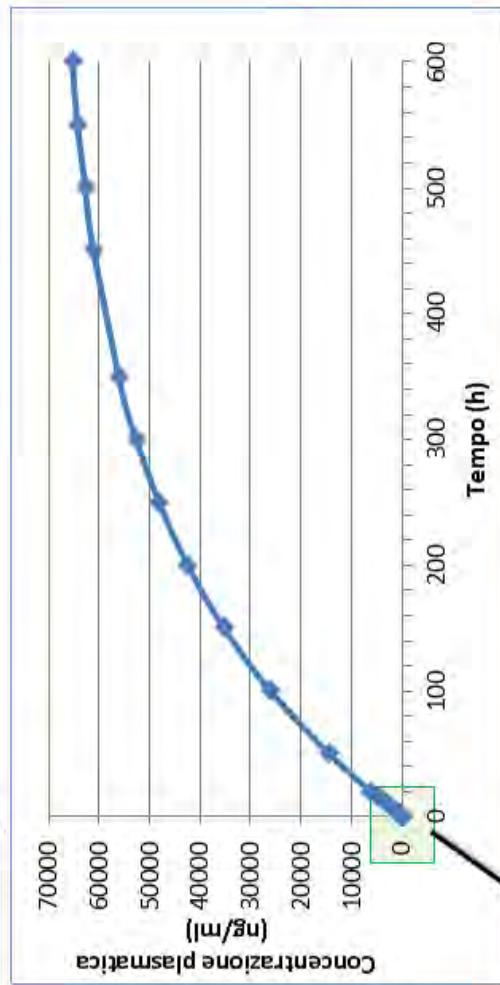
$t_{1/2} = 146 \text{ h}$
 $Vd = 2,02 \text{ l/kg}$

Ipotesi valutativa

Infusione:
09:30 -> 09:36

$T_{inf} = 0,1 \text{ h}$
 $V_{inf} = 50 \text{ mg/h}$
 $C_{ss} = 69386,14 \text{ ng/ml}$
 $T = 210,633476$

$t' = 0,1 \text{ h}$
 $Ct' = 32,93382976$



$t_e \text{ (h)}$	$Ct_e \text{ (ng/ml)}$
0,1	32,93
0,2	32,91
0,3	32,90
0,4	32,88
0,5	32,87
0,58	32,85
0,6	32,85
0,7	32,84
0,8	32,82
0,9	32,80
1	32,79
1,5	32,71
2	32,63
2,5	32,56
3	32,48
4	32,32
5	32,17
6	32,02
7	31,87
8	31,72
9	31,57

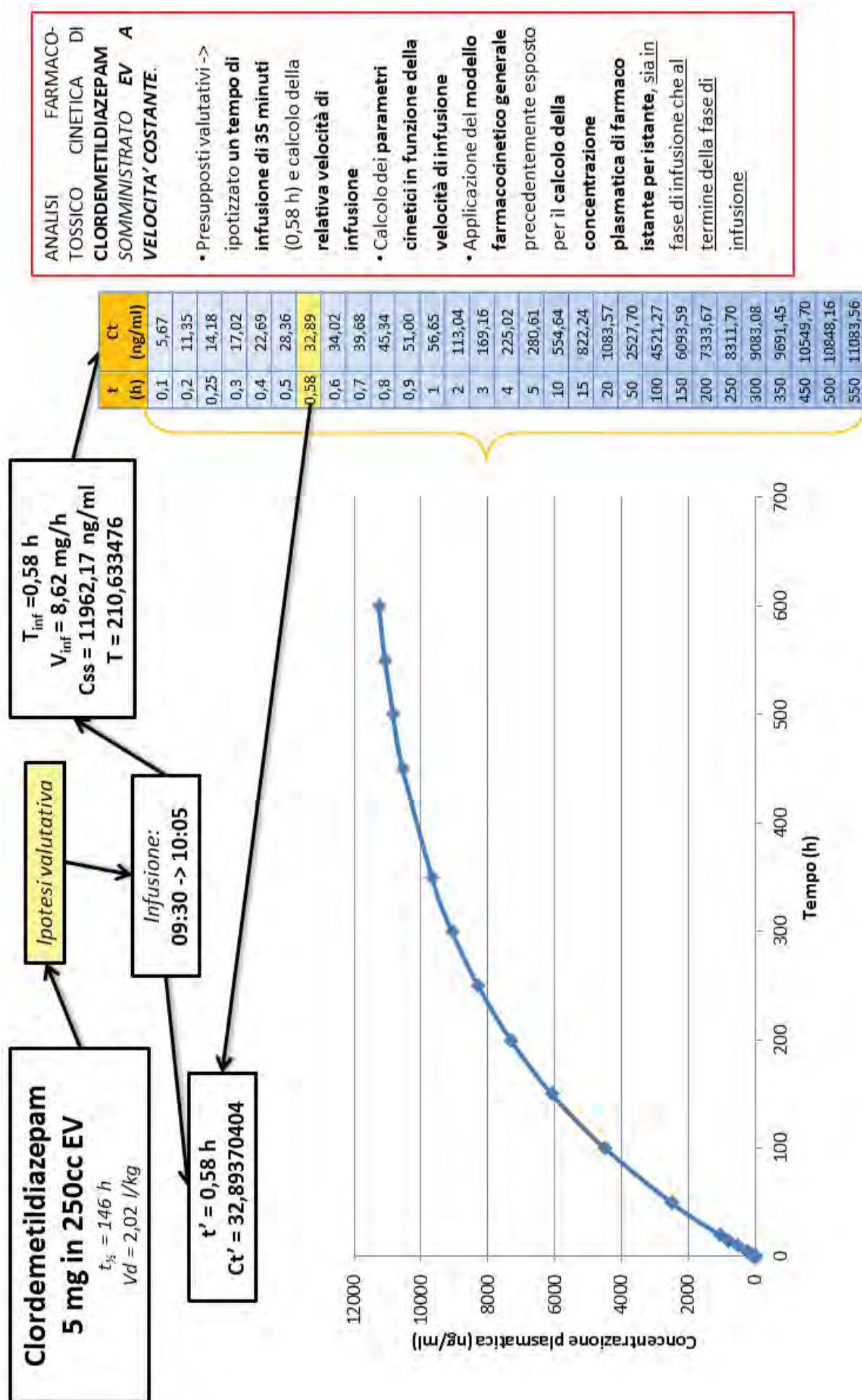
$t \text{ (h)}$	$Ct \text{ (ng/ml)}$
0	0
0,1	32,93
0,2	65,85
0,25	82,30
0,3	98,75
0,4	131,64
0,5	164,51
0,6	197,36
0,7	230,20
0,8	263,03
0,9	295,84
1	328,63
2	655,71
3	981,24
4	1305,23
5	1627,68
10	3217,19
15	4769,40
20	6285,21
50	14661,83
100	26225,50
150	35345,68
200	42538,69
250	48211,77
300	52686,08
350	56214,93
450	61193,18
500	62924,41
550	64289,83

Dall'istante t'
in poi, la
concentrazione
tende a
decrescere

Stima concentrazione alle 10:05
09:30 -> 10:05 -> $35' = 0,58 \text{ h}$
Pertanto, per $t_e = 0,58 \text{ h}$,
 $Ct_e = 32,85$

ANALISI FARMACO-
TOSSICO CINETICA DI
CLORDEMETILDIAZEPAM
SOMMINISTRATO EV A
VELOCITA' COSTANTE.

- Presupposti valutativi ->
ipotizzato un tempo di
infusione di 6 minuti (0,1
h) e calcolo della relativa
velocità di infusione
- Calcolo dei parametri
cinetici in funzione della
velocità di infusione
- Applicazione del modello
farmacodinamico generale
precedentemente esposto
per il calcolo della
concentrazione
plasmatica di farmaco
istante per istante, sia in
fase di infusione che al
termine della fase di
infusione



ANALISI FARMACOTOSSICO CINETICA DI CLORDEMETILDIAZEPAM SOMMINISTRATO EV A VELOCITA' COSTANTE.

• Presupposti valutativi -> ipotizzato un tempo di infusione di 35 minuti (0,58 h) e calcolo della relativa velocità di infusione

• Calcolo dei parametri cinetici in funzione della velocità di infusione

• Applicazione del modello farmacocinetico generale precedentemente esposto per il calcolo della concentrazione plasmatica di farmaco istante per istante, sia in fase di infusione che al termine della fase di infusione

Stima concentrazione alle 10:05
09:30 -> 10:05 -> 35' = 0,58 h
Pertanto, per $t_e = t' = 0,58 \text{ h}$,
 $Ct_e = 32,89$

Per ciascun tempo di infusione ipotizzato, è stata calcolata la corrispondente velocità di infusione (V_{inf}) (Equazione 1, Tabella 8).

Equazione 1

$$V_{inf} = \frac{D_{somm}}{T_{inf}}$$

Tabella 8

	Lorazepam	Clordemetildiazepam
$V_{inf} \text{ massima}$	40 mg/ora	50 mg/ora
$V_{inf} \text{ minima}$	2,66 mg/ora	8,62 mg/ora

A seguire, sono stati calcolati i differenti valori di concentrazione stato stazionario (C_{ss}) (Equazione 2, Tabella 9).

Equazione 2

$$C_{ss} = \frac{(1,44 \times V_{inf} \times t_{1/2})}{V_d}$$

Tabella 9

	C_{ss} (ng/mL)	
	$V_{inf} \text{ minima}$	$V_{inf} \text{ massima}$
Lorazepam	581,82	8727,27
Clordemetildiazepam	11962,17	69386,14

Il parametro T è stato estrapolato mediante i passaggi di seguito riportati (Equazioni 3 e 4, Tabella 10).

Equazione 3

$$C_t = C_{ss} \times 1 - e^{\left(\frac{-t}{T}\right)}$$

Equazione 4

$$T = \frac{-t}{\ln 1 - \left(\frac{C_t}{C_{ss}} \right)}$$

↓

$$C_{t_{1/2}} = \frac{1}{2} C_{ss}$$

↓

$$T = - \frac{t_{1/2}}{\ln 1/2}$$

Tabella 10

	Lorazepam	Clordemetildiazepam
T	18,03369	210,633476

Mediante l'applicazione dell'Equazione 3, noti C_{ss} e T , è possibile conoscere in ogni istante t il corrispondente valore di concentrazione C_t .

Fase post-infusione. La sospensione dell'infusione implica il prevalere del processo di eliminazione del farmaco. Posto t^I come l'istante in cui viene sospesa l'infusione e nota C_{t^I} (calcolabile mediante l'applicazione dell'Equazione 3), mediante l'applicazione dell'Equazione 5 è possibile conoscere in ogni istante t_e ($t_e \geq t^I$) del processo di eliminazione il corrispondente valore di concentrazione C_{t_e} .

Equazione 5

$$C_{t_e} = C_{t^I} \times e^{-\left(\frac{t_e - t^I}{C_{ss}} \right)}$$

Lorazepam

In funzione del tempo di infusione considerato, al termine dell'infusione (istante t^I) si avranno differenti concentrazioni ematiche del farmaco (Ct^I) (Tabella 11).

Tabella 11

Lorazepam	Ct^I (ng/mL)
$T_{inf} \text{ minimo} = 0,1 \text{ ore} \rightarrow t^I = 0,1 \text{ ore}$	48,26033 alle 07:52
$T_{inf} \text{ massimo} = 1,5 \text{ ore} \rightarrow t^I = 1,5 \text{ ore}$	46,43642 alle 09:15

Per ciascun valore di concentrazione al termine dell'infusione (Ct^I), considerata la cinetica di eliminazione descritta dall'Equazione 5, è stata stimata la corrispondente concentrazione (Ct_e) alle ore 10:05 ($t_e = 2,32 \text{ ore}$) (Tabella 12).

Tabella 12

Lorazepam			
t^I	Ct^I	t_e	Ct_e
0,1 ore	48,26033 alle 07:52	2,32 ore (10:05)	42,67046
1,5 ore	46,43642 alle 09:15		44,37222

Dal confronto con concentrazioni plasmatiche terapeutiche - tossiche riportate in Tabella 4, **durante il ricovero la concentrazione ematica di lorazepam fu sempre compresa nell'intervallo terapeutico.**

Clordemetildiazepam

In funzione del tempo di infusione considerato, al termine dell'infusione (istante t^I) si avranno differenti concentrazioni ematiche del farmaco (Ct^I) (Tabella 13).

Tabella 13

Clordemetildiazepam	Ct^I (ng/mL)
$T_{inf} \text{ minimo} = 0,1 \text{ ore} \rightarrow t^I = 0,1 \text{ ore}$	32,93382 alle 09:36
$T_{inf} \text{ massimo} = 0,58 \text{ ore} \rightarrow t^I = 0,58 \text{ ore}$	32,89370 alle 10:05

Per ciascun valore di concentrazione al termine dell'infusione (Ct^I), considerata la cinetica di eliminazione descritta dall'Equazione 5, è stata stimata la corrispondente concentrazione (Ct_e) alle ore 10:05 ($t_e = 0,58$ ore) (Tabella 14).

Tabella 14

Clordemetildiazepam			
t^I	Ct^I	t_e	Ct_e
0,1 ore	32,93382 <i>alle 09:36</i>	0,58 ore (10:05)	32,85886
0,58 ore	32,89370 <i>alle 10:05</i>		32,89370

Dal confronto con concentrazioni plasmatiche terapeutiche e tossiche riportate in Tabella 4, *durante il ricovero la concentrazione ematica di clordemetildiazepam fu sempre inferiore all'intervallo terapeutico, ovvero subterapeutica.*

Etanolo (Allegato 8)

La stima della concentrazione ematica tiene conto dei seguenti presupposti:

- la concentrazione ematica di etanolo alle ore 07.46 era di 1,6 g/L;
- la cinetica di eliminazione per alcolemie superiori a 0,2 g/L è lineare con costante di velocità pari a 0,15 g/L;
- l'assunzione di etanolo, con elevata probabilità – quasi certezza, cessò alle ore 03:00.

In base a quanto sovraesperto, ed in relazione al tasso alcolemico rilevato alle ore 07:46, è possibile stimare la concentrazione ematica di etanolo secondo le formule di seguito riportate.

Dalle ore 03.00 alle ore 07:45:

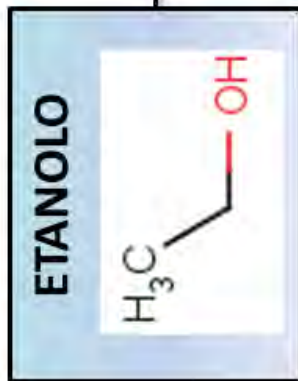
$$BAC = 1,6 \text{ g/L} + (0,15 \text{ g/L} \times N \text{ ore}).$$

Dalle ore 07.47 alle ore 10:05

$$BAC = 1,6 \text{ g/L} - (0,15 \text{ g/L} \times N \text{ ore}).$$

BAC = alcolemia

N ore: numero di ore trascorse dalle 07:46



Presupposto valutativo

1. Cinetica di eliminazione lineare (di ordine zero) per $C_{ematichhe} > 0,2 \text{ g/L}$
2. Assunzione di etanolo cessata alle ore 03:00

ALLEGATO 8

k_0 = costante di velocità di ordine zero

$$C_t = C_0 - k_0 t$$

$$C_0 = C_t + k_0 (t' - t_0)$$

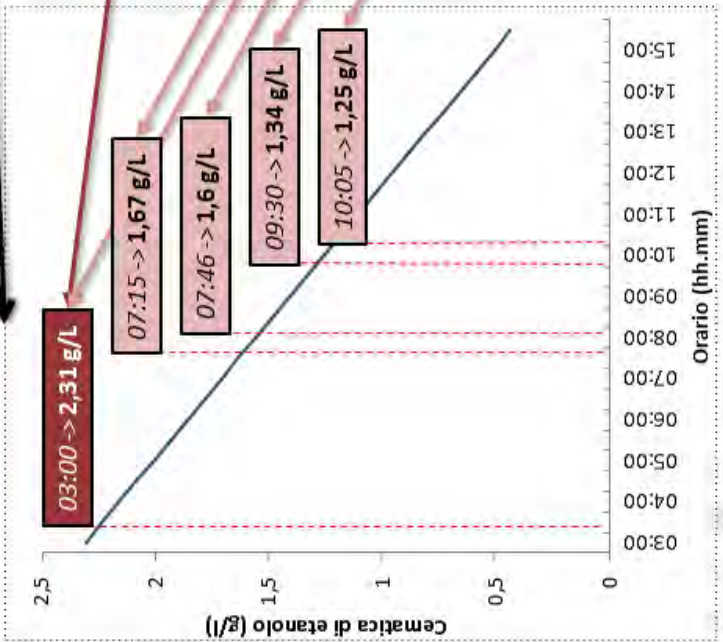
Intervallo di tempo considerato ($t_0 \rightarrow t'$):
03:00 - 07:46 (=4,75 h)

$$C_0 = 1,6 + (0,15 \times 4,75) = 2,31 \text{ g/L}$$

Noti C_0 e k_0 , sarà possibile calcolare per ogni t la corrispondente C_t

k_0 etanolo = 0,10 - 0,20 g/L
(media = 0,15 g/l)

Alcolemia misurata alle 07:46 con metodo immunochimico pari a 1,6 g/L



1.8-3.0	CONFUSIONE MENTALE	Disorientamento, confusione mentale e vertigini; esagerazione stati emotivi (paura, rabbia, dolore, ecc), disturbi di visione (diplopia, ecc), e di percezione colore, forma, movimento, dimensioni; aumento soglia del dolore; perdita del controllo attività volontaria, incoordinazione muscolare, andatura barcollante, disturbi dell'eloquio, apatia, letargia.
0.9-2.5	ECCITAZIONE	Instabilità emotiva, perdita di giudizio critico; alterazione di percezione, memoria e comprensione, tempo di reazione maggiore, riduzione di acuità visiva e visione periferica, incoordinazione motoria e sensoriale, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza.

ANALISI FARMACO-TOSSICO CINETICA DELL'ETANOLO.

- Presupposti valutativi:
 1. cinetica di eliminazione lineare con costante di velocità pari a 0,15 g/L
 2. consumo di etanolo cessato alle 03:00
- Rappresentazione della retta che rappresenta l'eliminazione dell'etanolo nel tempo.
- Correlazione dei differenti livelli di alcolemia con le corrispondenti alterazioni psichiche.

In Figura 2 è riportata la curva rappresentativa del tasso alcolemico nell'intervallo tra le ore 03:00 e le ore 10:05, nella quale è evidenziata la stima dell'alcolemia al momento in cui cessò l'assunzione di alcolici, negli orari di somministrazione dei farmaci (vedi Tabella 3 - Tabella 15) ed al momento del decesso.

Tabella 15

Orario	Conc. (g/L)
03:00	2,31
07:15	1,67
07:46	1,6
09:30	1,34
10:05	1,25

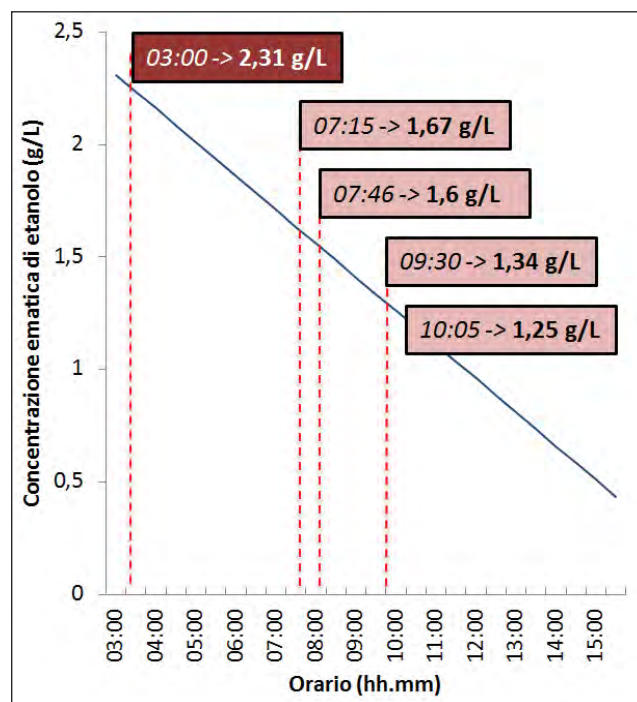


Figura 2

Tra le ore 03:00 e durante il ricovero, sino al decesso del paziente sussistette un'intossicazione da alcol etilico. L'alcolemia non raggiunse mai tuttavia livelli idonei a causare il decesso (3-4 g/L)⁵.

⁵ Ferrara S.D., Snenghi R., Boscolo M., *Idoneità alla Guida & Sostanze Psicoattive*, Edizione 2006, Casa Editrice Piccin: Padova.

Concentrazioni post-mortali

Tabella 16

	Concentrazioni ematiche (ng/mL)			
	<i>Stima</i> [†]	<i>Post-mortale</i>		<i>Terapeutiche</i>
		<i>SC-TFA</i>	<i>Dott. Vignali</i>	
PROMETAZINA	35,2	100	61	100 – 400
PROMAZINA	≤ 35,2	70	94	10 – 400
LORAZEPAM	42,67 – 44,37	20	19	20 - 250
CLORDEMETILDIAZEPAM	32,86 - 32,89	70	72	200 - 800*
ETANOLO	1,25 g/L	<i>n.d.</i>	0,75 g/L	--

* *per analogia col NORDAZEPAM*

[†] *calcolate ai paragrafi a), b), c)*

Dal confronto tra le concentrazioni stimate secondo il rationale sovraesposto ai precedenti paragrafi a-c e le concentrazioni rilevate su matrici cadaveriche si desume:

- la sovrastima della concentrazione ematica di lorazepam ed etanolo;
- la sottostima delle concentrazioni ematiche di prometazina, promazina e clordemetildiazepam.

Le concentrazioni ematiche di prometazina, promazina, lorazepam e clordemetildiazepam risultano subterapeutiche o comprese nell'intervallo terapeutico e *sono* pertanto *inidonee a causare il decesso*.

Il riscontro analitico di *clorfenamina* nel campione urinario indica che il farmaco, assente dal torrente circolatorio, era in fase di escrezione renale.

Tale risultanza analitica trova conferma nel verbale di Pronto Soccorso dell'Ospedale di Circolo

– Fondazione Macchi di Varese datato 13.06.08, ove si riporta che il soggetto ha effettuato in

tale data un accesso in Pronto Soccorso per “*orticaria cronica*” e che, in tale circostanza, gli fu somministrata una fiala intramuscolo di Trimeton (*clorfenamina*).

EFFETTO FARMACO-DINAMICO COMBINATO DEGLI XENOBIOTICI PSICOATTIVI

Si discuterà di seguito l'effetto combinato degli xenobiotici psicoattivi assunti prima del ricovero (alcol etilico) e somministrati durante il ricovero con finalità terapeutica, secondo un razionale fondato sul loro meccanismo d'azione e sul loro effetto, illustrati in Tabella 17.

Tabella 17

XENOBIOTICO	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTO
Prometazina	– H₁ antagonista – anticolinergico anti-muscarinico – D₂ antagonista	– Depressione SNC – Allungamento QT
Promazina	D ₂ antagonista	
Lorazepam	aumento attività GABA-ergica	Depressione SNC
Clordemetildiazepam		
Etanolo	– aumento attività GABA-ergica – disorganizzazione dello strato lipidico delle membrane neuronali <i>"increased fluidity"</i>⁶	

Si allegano alla presente relazione gli schemi illustranti lo studio delle interazioni tra xenobiotici e riassunti in Tabella 18.

⁶ Ferrara S.D., Snenghi R., Boscolo M., *Idoneità alla Guida & Sostanze Psicoattive*, Edizione 2006, Casa Editrice Piccin: Padova.

Tabella 18

Interazione tra	Allegato 9 (pagina)
<i>Coppie di xenobiotici</i>	86
<i>3 xenobiotici</i>	87
<i>4 xenobiotici</i>	88
<i>5 xenobiotici</i>	89

VALUTAZIONE COMPARATIVA DEGLI XENOBIOTICI

ALLEGATO 9

XENOBIOTICO A	XENOBIOTICO B	INTERAZIONE
ALCOL	PROMETAZINA	• Depressione additiva del SNC • Etanolo può precipitare reazioni distoniche nei pz. in trattamento con fenotiazine • Il meccanismo esatto di interazione non è noto
ALCOL	PROMAZINA	
ALCOL	LORAZEPAM	
PROMETAZINA	PROMAZINA	Depressione additiva del SNC • Fenotiazine possono interagire con modalità additiva quando usate in combinazione • Depressione additiva del SNC • Possibile effetto combinato nel determinare allungamento del Q-T (-> TDP)
PROMETAZINA	LORAZEPAM	Depressione SNC e/o respiratoria, di tipo additivo
PROMAZINA	LORAZEPAM	
LORAZEPAM	CLORDEMETILDIAZEPAM	Incremento della concentrazione plasmatica di Lorazepam

XENOBIOTICO A	XENOBIOTICO B	XENOBIOTICO C	INTERAZIONE
ALCOL	PROMETAZINA	PROMAZINA	<i>Depressione additiva del SNC</i>
ALCOL	PROMETAZINA	LORAZEPAM	<i>Depressione additiva del SNC</i>
ALCOL	PROMAZINA	LORAZEPAM	<i>Depressione additiva del SNC</i>
ALCOL	LORAZEPAM	CLORDEMETILDIAZEPAM	<i>Depressione additiva del SNC ed incremento della concentrazione plasmatica di Lorazepam</i>

XENOBIOTICO A	XENOBIOTICO B	XENOBIOTICO C	XENOBIOTICO D	INTERAZIONE
ALCOL	PROMETAZINA	PROMAZINA	LORAZEPAM	Depressione additiva del SNC
ALCOL	PROMETAZINA	PROMAZINA	CLORDEMETILDIAZEPAM	Depressione additiva del SNC
ALCOL	PROMETAZINA	LORAZEPAM	CLORDEMETILDIAZEPAM	Depressione additiva del SNC ed incremento della concentrazione plasmatica di Lorazepam
ALCOL	PROMAZINA	LORAZEPAM	CLORDEMETILDIAZEPAM	Depressione additiva del SNC ed incremento della concentrazione plasmatica di Lorazepam

XENOBIOTICO A	ALCOL	XENOBIOTICO B	PROMETAZINA	XENOBIOTICO C	PROMAZINA	XENOBIOTICO D	LORAZEPAM	XENOBIOTICO E	CLORDEMETILDIAZEPAM
Depressione additiva del SNC ed incremento della concentrazione plasmatica di Lorazepam									
INTERAZIONE									

L'epicrisi di suddette interazioni farmaco-dinamiche, rileva i seguenti effetti combinati:

- effetto additivo di depressione del sistema nervoso centrale;
- possibile allungamento dell'intervallo Q-T associato a torsione di punta;
- possibile induzione di reazioni distoniche della muscolatura.

XENOBIOTICI – RILEVANZA CAUSALE NEL DETERMINISMO DEL DECESSO

L'eventuale rilevanza causale della esposizione ad alcol etilico e xenobiotici psicoattivi nel determinismo del decesso è esposta di seguito.

Fermo restando che l'insorgenza di una reazione distonica non è idonea a causare il decesso, in relazione agli effetti farmaco-dinamici combinati identificati nelle considerazioni epicritiche del precedente paragrafo, la morte può essere correlata a:

- a. *depressione del sistema nervoso centrale*, esitante in quadro terminale di arresto cardio-respiratorio;
- b. allungamento dell'intervallo Q-T con torsione di punta, esitante in *morte cardiaca di tipo aritmico*.

a. *Depressione del sistema nervoso centrale, esitante in quadro terminale di arresto cardio-respiratorio*

Come riportato al paragrafo “Farmacocinetica degli xenobiotici psicoattivi somministrati”, le concentrazioni dei singoli xenobiotici non sono idonee a causare il decesso e, per quanto riguarda i farmaci, rimasero sempre terapeutiche o subterapeutiche. In base al razionale esposto al paragrafo “Effetto farmaco-dinamico combinato degli xenobiotici psicoattivi”, l'interazione degli xenobiotici esplica un effetto additivo di depressione del sistema nervoso centrale potenzialmente idoneo ad esitare in un decesso per arresto cardio respiratorio.

Al fine di stabilire l'eventuale sussistenza di tale meccanismo eziopatogenetico, sarà di seguito esposto l'effetto combinato dei suddetti xenobiotici secondo la “worst case hypothesis”, ovvero ipotizzando uno scenario tossicologico più sfavorevole di quello verificatosi nel caso di specie. Tale approccio metodologico sarà sviluppato in relazione alla dose farmacologica somministrata ed alla concentrazione ematica di xenobiotici post-mortale.

WORST-CASE HYPOTHESIS - STUDIO DOSE-EFFETTO (ALLEGATO 10-I)

La valutazione proposta di seguito consiste in uno studio dose-effetto. Saranno prese in considerazione le dosi dei farmaci psicoattivi somministrati durante il ricovero e non sarà valutato l'effetto dose-correlato dell'assunzione di alcol etilico, essendo sconosciuta la dose di etanolo. L'analisi farmaco-dinamica si fonda sullo scenario tossicologico configurato dai presupposti esposti di seguito.

1. Identificazione del farmaco con dose letale più bassa.
2. Calcolo della dose letale, ponderata in base al peso del soggetto.
3. In base al razionale di un effetto *additivo* di depressione del sistema nervoso centrale, la somministrazione dei diversi farmaci sarà assimilata alla somministrazione del farmaco con dose letale più bassa.
4. Sarà considerata la somministrazione di un'unica dose, cumulativa dei diversi farmaci, in bolo endovenoso.
5. Cinetica monocompartimentale.
6. La dose cumulativa sarà confrontata alla dose letale ponderata in base al peso del soggetto.

Si riportano in Tabella 19 la dose somministrata e la rispettiva dose letale per ogni farmaco⁷⁸.

Tabella 19

Farmaco	Dose Somministrata <i>mg</i>	Dose Letale <i>mg/Kg</i>
<i>Prometazina</i>	<i>50</i>	<i>200</i>
<i>Promazina</i>	<i>50</i>	<i>N.D.</i>
<i>Clorpromazina</i> (per analogia con <i>Promazina</i>)		<i>15 – 150</i>
<i>Lorazepam</i>	<i>4</i>	<i>N.D.</i>
<i>Clordemetildiazepam</i>	<i>5</i>	<i>N.D.</i>

⁷ Moffat A.C. et al., *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Pharmaceutical Press 2003: London.

⁸ Micromedex - <http://www.micromedex.com/>

Le benzodiazepine sono farmaci sedativo-ipnotici ad elevato indice terapeutico. Non è infatti noto alcun caso di decesso correlato ad esclusiva assunzione di questa classe farmaceutica. Pur non essendo disponibile il valore di dose letale per le benzodiazepine è pertanto possibile escludere che queste presentino tossicità superiore agli altri farmaci somministrati. In base a quanto desumibile dalla Tabella 19, si identifica la *promazina* quale farmaco con *dose letale più bassa*.

La *dose letale ponderata in base al peso del soggetto* (75 Kg) è espressa dalla seguente formula:

$$15 \text{ mg/kg} \times 75 \text{ Kg} = 1125 \text{ mg}$$

In base al razionale sovraesposto ai punti 2) e 3), si considera la somministrazione in bolo endovenoso della dose cumulativa di promazina di seguito riportata.

$$\text{Dose cumulativa } (\Sigma \text{ delle singole dosi}): 50 + 50 + 4 + 5 = 109 \text{ mg}$$

La dose cumulativa risulta pari a circa 1/10 della dose letale minima di promazina ponderata in base al peso del soggetto.

In subordine al valore definito da tale rapporto, è altamente probabile che, qualora fosse stata considerata anche la dose di etanolo, non si sarebbe comunque raggiunta una dose di xenobiotici ad azione depressoria del sistema nervoso centrale idonea a causare il decesso.

“WORST CASE” HYPOTHESIS

ALLEGATO 10-I

Somministrazione in bolo EV di una dose del farmaco dotato di maggiore potenziale letifero pari alla sommatoria delle dosi dei singoli farmaci somministrati

XENOBIOTICO	DOSE LETALE	CONCENTRAZIONE LETALE (misurata nel sangue)
PROMETAZINA	200 mg/Kg ¹	1.9–8 mg/L ³ 2.4 – 12 mg/L ⁴
PROMAZINA	Non ben definita ²	5 mg/L ³ >5 mg/L ⁴
CLORPROMAZINA (per analogia con PROMAZINA)	15 – 150 mg/Kg ²	3–35 mg/L ³
LORAZEPAM	N.D.	0.04–0.8 mg/L (in nessun caso era l'unico xenobiotico presente) ³

Xenobiotico dotato di maggior potenziale letifero
↓
PROMAZINA (per analogia con la clorpromazina – dose letale = 15-150 mg/Kg)

Dosi somministrate

- Promazina -> 50 mg
- Prometazina -> 50 mg
- Lorazepam -> 4 mg
- Clordemetildiazepam -> 5 mg

Peso corporeo del soggetto:
75 Kg
↓
Dose letale di **PROMAZINA**:
 $75 \times 15 = 1,125 \text{ mg}$

Dose cumulativa
(Σ delle singole dosi):
 $50 + 50 + 4 + 5 = 109 \text{ mg}$

La dose cumulativa ipotizzata risulta pari a 1/10 della dose letale minima di PROMAZINA

¹Moffat AC et al. - Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Pharmaceutical Press 2003

²Micromedex

³Molina DK - Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners

⁴Winek CL et al. - Drug and chemical blood-level data 2001, Forensic Science International 2001

*WORST-CASE HYPOTHESIS - STUDIO CONCENTRAZIONE EMATICA POST-MORTALE – EFFETTO
(ALLEGATO 10-II)*

La valutazione proposta di seguito consiste in uno studio concentrazione ematica post-mortale - effetto. Saranno prese in considerazione le concentrazioni ematiche dei farmaci rilevate mediante esami tossicologici e confrontate con le concentrazioni ematiche letali. L'analisi farmacodinamica si fonda sullo scenario tossicologico configurato dai presupposti esposti di seguito.

1. Identificazione del farmaco con concentrazione ematica letale più bassa.
2. In base al razionale di un effetto *additivo* di depressione del sistema nervoso centrale, la concentrazione dei diversi farmaci sarà assimilata alla concentrazione del farmaco con dose letale più bassa.
3. Sarà considerata la concentrazione ematica cumulativa dei diversi farmaci.
4. La concentrazione ematica cumulativa sarà confrontata alla concentrazione ematica letale più bassa e posta in relazione al tasso alcolemico, in base al razionale proposto da Koski A. et al.⁹

Si riportano in Tabella 20 per ogni farmaco le concentrazioni ematiche rilevate mediante esami tossicologici e la rispettiva concentrazione letale^{10,11}.

La concentrazione ematica letale riportata in riferimento al lorazepam si riferisce a decessi correlati a poliassunzione di xenobiotici psicoattivi e pertanto non si presta al razionale del presente studio, sovraesposto ai punti 1-4. In base a quanto desumibile dalla Tabella 20, si identifica la *prometazina* quale farmaco con *concentrazione ematica letale più bassa*.

In base al razionale sovraesposto ai punti 2) e 3), si considera la concentrazione ematica cumulativa di prometazina, di seguito riportata.

Concentrazione ematica cumulativa (Σ delle singole concentrazioni)

$$0,061 + 0,094 + 0,019 + 0,072 = 0,246 \text{ mg/L}$$

⁹ Koski A. et al., *Relation of postmortem blood alcohol and drug concentrations in fatal poisonings involving amitriptyline, propoxyphene and promazine*, Hum Exp Toxicol, 2005 Aug;24(8):389-96.

¹⁰ Molina D.K., M.D., *Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners*, Editor 2010, CRC Press: Boca Raton (FL).

¹¹ Winek C.L. et al., *Drug and chemical blood-level data 2001*, Forensic Sci Int, 2001 Nov 1;122(2-3):107-23.

“WORST CASE” HYPOTHESIS – 2

ALLEGATO 10-II

Concentrazione postmortale cumulativa riferita allo xenobiotico rilevato dotato di maggior potere letifero

XENOBIOTICO	CONCENTRAZIONE POST-MORTALE (misurata nel sangue)	CONCENTRAZIONE LETALE (misurata nel sangue)
PROMETAZINA	61 ng/mL -> 0.061 mg/L	1.9–8 mg/L ¹ 2.4 – 12 mg/L ²
PROMAZINA	94 ng/mL -> 0.094mg/L	5 mg/L ¹ >5 mg/L ²
LORAZEPAM	19 ng/mL -> 0.019 mg/L	0.04–0.8 mg/L (in nessun caso era l'unico xenobiotico presente) ¹
CLORDEMETIL DIAZEPAM	72 ng/mL -> 0.072 mg/L	n.d.

Xenobiotico dotato della minore concentrazione letale
PROMETAZINA
 (concentrazione letale = 1.9 mg/L)

Avvelenamenti fatali promazina + alcol (57 casi) ³	
Xenobiotico	Concentrazione post-mortale media (nel sangue)
PROMAZINA	6.7 mg/L
ETANOLO	1.06 g/L

Concentrazione post-mortale cumulativa
 $0.061 + 0.094 + 0.019 + 0.072 = 0.246 \text{ mg/L}$

Concentrazione post-mortale cumulativa di
PROMETAZINA:
 0.246 mg/L
Pari a circa 1/7 della concentrazione letale riportata in letteratura

Confronto con casistica inerente avvelenamenti
PROMAZINA + ALCOL
 concentrazione post-mortale cumulativa ipotizzata
PROMETAZINA + ETANOLEMIA post-mortale (0.75 g/L)
non è idonea a cagionare il decesso

¹Molina DK - Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners

²Winek CL et al. – Drug and chemical blood-level data 2001, Forensic Science International 2001

³Koski A et al. – Hum Exp Toxicol 2005

Tabella 20

Farmaco	Concentrazione ematica post-mortale mg/L		Concentrazione ematica letale mg/L
	<i>UOC - TFA</i>	<i>Dott. Vignali</i>	
<i>Prometazina</i>	<i>0,070</i>	<i>0,061</i>	<i>1,9 - 8 2,4 - 12</i>
<i>Promazina</i>	<i>0,100</i>	<i>0,094</i>	<i>5</i>
<i>Lorazepam</i>	<i>0,020</i>	<i>0,019</i>	<i>0,04 - 0,8*</i>
<i>Clordemetildiazepam</i>	<i>0,070</i>	<i>0,072</i>	<i>N.D.</i>

** morte correlata a più xenobiotici*

Nel sovramenzionato studio di Koski A. et al. sono considerati 57 casi di avvelenamento mortale da promazina e alcol. Le concentrazioni letali post-mortali medie di promazina e alcol etilico sono rispettivamente in 6.7 mg/L e 1.06 g/L, come desumibile dalla Tabella 21.

Tabella 21

	Koski et Al.	Uva Giuseppe
<i>Xenobiotico</i>	<i>Concentrazione post-mortale media (sangue)</i>	<i>Concentrazione post-mortale (sangue)</i>
Promazina	6,7 mg/L	0,246 mg/L
Etanolo	1,06 g/L	0,75 g/L

Premesso che promazina e prometazina presentano concentrazioni ematiche letali sovrapponibili, il confronto tra le concentrazioni ematiche post-mortali rilevate a carico di Uva Giuseppe e le concentrazioni post-mortali medie riportate da Koski et Al. evidenzia che:

- la concentrazione ematica post-mortale rilevata a carico di Uva Giuseppe è circa 1/27 della concentrazione post-mortale media riportata da Koski et Al.
- l'alcoemia di Uva Giuseppe è inferiore di 0,21 g/L rispetto a quella riportata da Koski et Al..

In base al razionale sovraesposto, con elevata probabilità-quasi certezza, *la concentrazione ematica post-mortale degli xenobiotici ad azione neurodepressoria non è idonea a causare il decesso per arresto cardio-respiratorio.*

b. Allungamento dell'intervallo Q-T con torsione di punta, esitante in morte cardiaca di tipo aritmico

Promazina e prometazina sono farmaci appartenenti alle fenotiazine, classe farmacologica correlata allo *sviluppo di anomalie elettrocardiografiche.*

- In uno studio sperimentale¹², effettuato su popolazione umana, è stato dimostrato che la somministrazione endovenosa di prometazina determina un prolungamento significativo dell'intervallo QT corretto (QTc), senza influenzare la dispersione transmurale della ripolarizzazione miocardica. Tale effetto è ricondotto ad un'azione inibitoria diretta esercitata dalla prometazina sui canali per il potassio hERG (human ether-a-go-go-related gene) dei miocardiociti^{13,14}. Ulteriori studi, inerenti le fenotiazine, hanno evidenziato la capacità di tale categoria di farmaci di inibire i canali per il potassio hERG, determinando un ***prolungamento dell'intervallo QTc***¹⁵.
- Studi, effettuati su modelli animali^{16,17}, evidenziano che la prometazina è in grado di determinare alterazioni ECG-grafiche consistenti in un *allungamento degli intervalli PR*

¹² Owczuk R. et al., *Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study*, Anaesthesia, 2009 Jun;64(6):609-14.

¹³ Jo S.H. et al., *H(1) antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K(+) channel*, Pharmacol Res., 2009 Nov;60(5):429-37.

¹⁴ Li X.W. et al., *Differences of promethazine and terfenadine on ion channels in guinea pig ventricular myocytes*, Chin. Med. J. (Engl), 2006 Jun 5;119(11):944-7.

¹⁵ Kim K.S., Kim E.J., *The phenothiazine drugs inhibit hERG potassium channels*, Drug Chem. Toxicol., 2005;28(3):303-13.

¹⁶ Aronson C.E., Hanno E.R., *Effects of promethazine on the isolated perfused rat heart*, Gen. Pharmacol., 1979;10(5):389-95.

¹⁷ Wang W.X. et al., *"Conventional" antihistamines slow cardiac repolarization in isolated perfused (Langendorff) feline hearts*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998 Jul;32(1): 123-128.

e QT. Inoltre, è presente un case report¹⁸ inerente lo *sviluppo di TdP* in un paziente trattato con prometazina.

- *Il potenziale cardiotossico delle fenotiazine si può manifestare anche per basse concentrazioni plasmatiche* in ragione delle peculiarità distributive della classe farmacologica. Le fenotiazine sono infatti molecole anfipatiche ed, in quanto tali, possono raggiungere, a livello del tessuto cardiaco, concentrazioni pari a 4 volte le concentrazioni plasmatiche¹⁹.

La *sindrome del QT lungo (LQTS)* è caratterizzata dalla presenza di un *allungamento dell'intervallo QT* all'elettrocardiogramma di superficie, che può essere su base congenita o acquisita. Tale alterazione *può determinare l'insorgenza di una tachicardia ventricolare nota come "torsione di punta"* (torsade de pointes – TdP), che a sua volta *può degenerare in fibrillazione ventricolare*²⁰.

Con riferimento alla forma di LQTS farmaco-indotta, numerose molecole appartenenti a differenti classi possono scatenare TdP o esacerbare le alterazioni riscontrabili all'ECG. Alcuni antipsicotici (*promazina*) ed antistaminici (*prometazina*) *possono determinare questa forma di LQTS*²¹.

I principali *fattori di rischio per lo sviluppo di TdP* in pazienti trattati con *farmaci "non-cardiotropi"* sono riportati di seguito^{22,23}.

- Sesso femminile.
- Ipokaliemia.
- Bradicardia.
- Recente cardioversione farmacologica per FA.
- *Patologia cardiaca.*
- Terapia digitalica.

¹⁸ Kondou N. et al., *A case of life-threatening ventricular arrhythmias probably due to psychotropic drugs*, Kokyu To Junkan, 1993 Nov;41(11): 1117-1120.

¹⁹ Daniel W.A., *Mechanisms of cellular distribution of psychotropic drugs. Significance for drug action and interactions*, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2003 Feb;27(1):65-73.

²⁰ Ayad R.F. et al., *Causes and management of drug-induced long QT syndrome*, Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.), 2010 Jul;23(3):250-5.

²¹ Zareba W., Lin D. A., *Antipsychotic drugs and QT interval prolongation*, Psychiatr. Q., 2003 Fall;74(3):291-306.

²² Zeltser D. et al., *Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors*, Medicine (Baltimore), 2003 Jul;82(4):282-90.

²³ Roden D.M., (1998). *Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes*, Pacing Clin. Electrophysiol., 1998 May;21(5):1029-1034.

- *Interazioni tra farmaci o somministrazione concomitante ≥ 2 farmaci con azione prolungante il QT.*
- Elevata concentrazione di un farmaco in grado di prolungare il QT.
- Positività anamnestica per LQTS o TdP.
- Polimorfismi dei canali ionici.
- Ipomagnesemia.

Per quanto concerne lo *sviluppo di TdP in pazienti trattati con farmaci psicotropi*, uno studio presente in letteratura²⁴ ha evidenziato la seguente distribuzione, in termini di prevalenza, dei fattori di rischio:

- sesso femminile, 71.4 %;
- *patologia cardiaca*, 34.2 %;
- *uso concomitante di >1 agente psicotropo oppure uso concomitante di un altro farmaco in grado di prolungare il QT*, 30.8 %;
- storia familiare di LQTS, precedente episodio di TdP o QT prolungato all'ECG, 18.5 %;
- ipokaliemia, 14.2 %.

Il medesimo studio ha evidenziato come la maggior parte dei pazienti con TdP secondaria all'uso di farmaci psicotropi presentasse >1 fattore di rischio identificabile prima dell'inizio del trattamento farmacologico.

Il sovrariportato inquadramento di carattere generale identifica il potenziale aritmogeno di promazina e prometazina. Il loro eventuale ruolo concausale nel determinismo di una morte cardiaca di tipo aritmico sarà di seguito definito in riferimento ai dati desumibili dal database *Arizona Cert*²⁵. Tale database, riferimento a livello mondiale per la classificazione dei farmaci in relazione alla loro influenza sull'allungamento dell'intervallo Q-T, li classifica secondo 3 gradi:

- *a rischio di torsione di punta*, farmaci che, secondo l'*Advisory Board dell'Arizona Cert*, comportano il rischio di TdP;
- *a possibile rischio di torsione di punta*, farmaci che prolungano il Q-T e/o che in alcuni report sono stati associati a TdP, in assenza di evidenze circa l'idoneità a causare TdP;

²⁴ Justo D. et al., *Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors*, Acta Psychiatr. Scand., 2005 Mar;111(3):171-176.

²⁵ <http://www.azcert.org/>

- a *rischio condizionale di torsione di punta*, farmaci che comportano un rischio di allungamento del Q-T e di TdP in determinate condizioni (ad. es. sindrome congenita del Q-T lungo, sovradosaggio, interazione con altri farmaci).

Arizona Cert specifica che non tutti i farmaci sono stati adeguatamente studiati in relazione al loro potenziale di allungamento del Q-T e/o di induzione di TdP. L'assenza di un farmaco da suddetto database non esclude pertanto tali effetti.

Promazina e prometazina non sono riportati nel database. Anche ammettendo che questi siano compresi tra i farmaci maggiormente a rischio di torsione di punta, la Trattatistica di merito identifica l'insorgenza di aritmie farmaco-correlate in circa il 10 % dei soggetti esposti.²⁶

Non esistono in letteratura evidenze sperimentali o cliniche che dimostrino con quale prevalenza i suddetti farmaci scatenino aritmie cardiache.

Pertanto, dall'analisi della letteratura e della trattatistica si evince quanto di seguito riportato.

- La sindrome del QT lungo può essere indotta dal trattamento con farmaci antipsicotici e antistaminici.
- La presenza di un QT allungato può determinare l'insorgenza di torsione di punta, che a sua volta può degenerare in fibrillazione ventricolare.
- Studi effettuati su modelli animali hanno evidenziato la capacità della prometazina di causare un allungamento degli intervalli PR e QT.
- Uno studio effettuato su una popolazione umana ha evidenziato un significativo prolungamento del QT nei soggetti trattati con prometazina.
- In letteratura è presente un *case report* inerente lo sviluppo di torsione di punta in soggetti trattati con prometazina.
- Prometazina e promazina non sono inclusi nel database Arizona Cert dei farmaci per i quali è noto l'effetto di allungamento del QT.

Un ulteriore dato di conoscenza potrebbe derivare dallo studio farmacogenetico del soggetto, finalizzato al riscontro di fattori genetici in grado di influenzare il fenotipo metabolizzatore.

²⁶ Camm A.J. et al. – *Acquired Long QT Syndrome*, Wiley-Blackwell 2004

OSSERVAZIONI GENETICO-FORENSI

L'accertamento genetico forense è stato richiesto dal Collegio Peritale, nel novero delle "eventuali ulteriori indagini" autorizzate, al fine di ottenere elementi utili per la ricostruzione della dinamica dell'evento. L'accertamento genetico-forense, limitato alla diagnosi generica di sangue, non ha permesso di ottenere informazioni utili allo scopo preposto.

In assenza di diagnosi di specie, individuale ed eventualmente regionale, non è possibile stabilire appartenenza e provenienza della traccia ematica oggetto d'esame.

CONDOTTA DEI SANITARI

Per la formulazione di una valutazione definitiva della condotta degli Operatori Sanitari, in ordine all'identificazione della sussistenza di errori e/o inosservanze di doverose regole di condotta, *è imprescindibile il completamento degli accertamenti proposti al successivo paragrafo "Accertamenti da completare".*

CONCLUSIONI PRELIMINARI

1. Le preliminari risultanze anatomo-istopatologiche e tossicologico-forensi, correlate all'epicrisi circostanziale e clinico-documentale, sono dimostrative di una *morte improvvisa di probabile natura aritmica in prolasso mitralico con fibrosi sostitutiva dei muscoli papillari*.
2. Le risultanze chimico-tossicologiche e le osservazioni farmaco-cinetiche e farmacodinamiche implicano che le *concentrazioni ematiche degli xenobiotici*:
 - a. risultano essere *sub-terapeutiche* o comprese nell'*intervallo terapeutico*;
 - b. sono *inidonee a causare il decesso* per depressione del sistema nervoso centrale.
3. L'accertamento genetico-forense ha dimostrato la presenza di tracce di natura ematica sui pantaloni.
4. Per la valutazione definitiva della *condotta degli Operatori Sanitari* è *imprescindibile il completamento degli accertamenti* proposti al punto successivo.
5. Si rendono *necessari*:
 - a. l'*esame necroscopico* del cadavere esumato con Tomografia Assiale Computerizzata;
 - b. l'*accertamento genetico-forense completo*;
 - c. l'*accertamento farmaco-genetico*.

ACCERTAMENTI DA COMPLETARE

ESAME NECROSCOPICO DEL CADAVERE ESUMATO

Nel novero della morte aritmica l'evento scatenante ("trigger") si pone quale fattore concausale dell'arresto cardiaco, assieme al substrato patologico ed alla disfunzione del sistema nervoso autonomo.

Nel caso di specie, al fine di definire correttamente quali siano stati i trigger intervenuti nella genesi dell'aritmia cardiaca, con particolare riferimento al possibile ruolo di eventuali traumi, si impone l'esecuzione dell'esame necroscopico del cadavere esumato e di ogni ulteriore accertamento diagnostico, comprensivo di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC).

ACCERTAMENTO GENETICO-FORENSE COMPLETO

Le motivazioni che inducono al completamento dell'accertamento genetico-forense derivano dall'avvenuta cognizione in sede peritale delle patologie rilevate a seguito dei preliminari riscontri isto-patologici e dalla conseguente necessità di ricostruzione della dinamica dell'evento. Pertanto, occorre procedere al completamento dell'accertamento in accordo alla sequenza logica descritta di seguito.

1. Campionamento di tutte le matrici biologiche (sangue, sperma, urina, feci) rilevabili nei jeans.
2. Diagnosi di specie, individuale e regionale su tutti i medesimi campioni di cui al punto 1.
3. Estensione dell'analisi ad ulteriori indumenti, eventualmente reperibili.

ACCERTAMENTO FARMACO-GENETICO

Si espongono di seguito alcuni assunti volti a comprendere l'utilità di un accertamento farmacogenetico nel caso di specie.

La risposta di un individuo ad uno o più xenobiotici deriva dal compendio di fattori *fisiologici, patologici, ambientali e genetici*.

I *fattori genetici* si identificano nei *polimorfismi* a carico delle sequenze geniche che codificano per gli enzimi implicati nel metabolismo, per i trasportatori di membrana, viepiù per i recettori degli xenobiotici.

Lo studio di tali *polimorfismi* che sono in grado di determinare *variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche* interindividuali, ovvero differenze concernenti assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione ed interazione recettoriale di uno xenobiotico, pertiene alla farmacogenetica²⁷.

Il ruolo cardine di tali varianti genetiche nel determinare la risposta di un individuo ad uno o più xenobiotici è ampiamente dimostrato dalla trattatistica e dalla letteratura di merito²⁸⁻³³.

In ambito forense, l'analisi farmacogenetica costituisce uno strumento molto utile, con particolare riferimento ai casi di morte correlata a xenobiotici nei quali l'approccio metodologico basato sulla patologia medico-legale e sull'indagine chimico-tossicologico forense non risulti dirimente nel chiarire causa e mezzi di produzione della morte.³⁴⁻³⁸

Inoltre, vi sono in letteratura molteplici segnalazioni inerenti casi in cui la corretta definizione della causa e dei mezzi di produzione della morte è stata ottenuta solamente a seguito dello

²⁷ Weber WW – Pharmacogenetics, Oxford University Press 2008

²⁸ Weinshilboum R., *Inheritance and drug response*, N. Engl. J. Med., 2003 Feb 6;348(6):529-37.

²⁹ Eichelbaum M. et al., *Pharmacogenomics and individualized drug therapy*, Annu. Rev. Med., 2006 57:119-37.

³⁰ Evans W.E. et al., *Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects*, N. Engl. J. Med., 2003 Feb 6;348(6):538-49.

³¹ Evans W.E. et al., *Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics*, Nature, 2004 May 27;429(6990):464-8.

³² Cohen N., *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, Humana Press 2008.

³³ Kalow W. et al., *Pharmacogenomics*, Taylor and Francis 2005.

³⁴ Musshoff F. et al., *Pharmacogenetics and forensic toxicology*, Forensic Sci. Int., 2010 Dec 15;203(1-3):53-62.

³⁵ Sajantila A. et al., *Pharmacogenetics in medico-legal context*, Forensic Sci. Int., 2010 Dec 15;203(1-3):44-52.

³⁶ Bogusz M.J., *Quality Assurance in the Pathology Laboratory*, Ed. 2011, CRC Press.

³⁷ Bogusz M.J., *Handbook of Analytical Separations*, Vol.6, Ed.2008, Forensic Science, Elsevier.

³⁸ Karch S.B., *Pathology, Toxicogenetics, and Criminalistics of Drug Abuse*, Ed.2008, CRC Press.

svolgimento di un'analisi farmacogenetica mirata all'individuazione di polimorfismi interessanti gli enzimi responsabili del metabolismo degli xenobiotici coinvolti.³⁹⁻⁴⁴

Nel caso di specie, *prometazina*, *promazina*, *lorazepam* ed *etanolo* sono metabolizzati da enzimi *polimorfici* (Tabella 22). In particolare, i *CYP 2D6*, *2C9* e *2C19* sono tra le isoforme del citocromo P450 maggiormente studiate e le loro varianti polimorfiche correlano con variazioni sostanziali nella capacità di metabolizzare il substrato da parte dell'individuo portatore⁴⁵. I fenotipi risultanti sono rubricati in quattro categorie⁴⁶, secondo il razionale riportato nella Tabella 23.

³⁹ Gasche Y. et al., *Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism*, N. Engl. J. Med., 2004 Dec 30;351(27):2827-31.

⁴⁰ Ferreiros N. et al., *Fatal and severe codeine intoxication in 3-year-old twins — interpretation of drug and metabolite concentrations*, Int. J. Leg. Med., 2009 Sep;123(5):387-94.

⁴¹ Koren G et al. - Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother, Lancet 2006

⁴² Stamer U.M. et al., *Respiratory Depression with Tramadol in a Patient with Renal Impairment and CYP2D6 Gene Duplication*, Anesth. Analg., 2008 Sep;107(3):926-9.

⁴³ Druid H. et al., *Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotyping on postmortem blood as a supplementary tool for interpretation of forensic toxicological results*, Forensic Sci. Int., 1999, Jan 4;99(1):25-34.

⁴⁴ Zackrisson A.L. et al., *Fatal intoxication cases: cytochrome P450 2D6 and 2C19 genotype distributions*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 2004 Oct;60(8):547-52.

⁴⁵ Zanger U.M. et al., *Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation*, Anal. Bioanal. Chem., 2008 Nov;392(6):1093-108.

⁴⁶ Laboratory Analysis and Application of Pharmacogenetics to Clinical Practice - Laboratory Medicine Practice Guidelines, National Academy of Clinical Biochemistry 2010.

Tabella 22

<i>XENOBIOTICO</i>	<i>ENZIMI METABOLIZZANTI POLIMORFICI</i>
Prometazina (<i>Farganesse</i>)	<i>CYP2D6</i> ⁴⁷
Promazina (<i>Talofen</i>)	<i>CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19</i> ^{48,49}
Lorazepam (<i>Tavor</i>)	<i>UGT2B15, UGT2B7</i> ^{50,51}
Etanolo	<i>CYP2E1, ADH</i> ⁵²

Tabella 23

<i>TIPOLOGIA DI METABOLIZZATORE</i>	<i>CARATTERISTICHE DEL FENOTIPO</i>
Metabolizzatore lento - PM (<i>Poor metabolizer</i>)	<i>Aumentato rischio di effetti indesiderati per ridotta eliminazione del farmaco o mancanza dell'effetto terapeutico per mancata attivazione del farmaco. Deficienza nel metabolismo.</i>
Metabolizzatore intermedio – IM (<i>Intermediate metabolizer</i>)	<i>Possibile necessità di ridurre i dosaggi per ottenere l'effetto desiderato; necessità di attento monitoraggio in caso di politerapia farmacologica.</i>
Metabolizzatore esteso - EM (<i>Extensive metabolizer</i>)	<i>Capacità “normale” di metabolizzare i farmaci.</i>
Metabolizzatore ultra-rapido - UM (<i>Ultra-rapid metabolizer</i>)	<i>Aumentata capacità metabolica, possibile necessità di incrementare il dosaggio.</i>

⁴⁷ Nakamura K. et al., *CYP2D6 is the principal cytochrome P450 responsible for metabolism of the histamine H1 antagonist promethazine in human liver microsomes*, Pharmacogenetics 1996 Oct;6(5):449-57.

⁴⁸ Wójcikowski J. et al., *Contribution of human cytochrome p-450 isoforms to the metabolism of the simplest phenothiazine neuroleptic promazine*, Br. J. Pharmacol., 2003 Apr;138(8):1465-74.

⁴⁹ Di Y.M. et al., *Structure, function, regulation and polymorphism of human cytochrome P450 2A6*, Curr. Drug Metab., 2009 Sep;10(7):754-80.

⁵⁰ Chung J.Y. et al., *Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers*, Clin. Pharmacol. Ther., 2005 Jun;77(6):486-94.

⁵¹ Chung J.Y. et al., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects*, Clin. Pharmacol. Ther., 2008 Apr;83(4):595-600.

⁵² Grove J. et al., *The RsaI polymorphism of CYP2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease in Caucasians: effect on age of presentation and dependence on alcohol dehydrogenase genotype*, Pharmacogenetics, 1998 Aug;8(4):335-42.

Pertanto, sussiste il razionale per lo svolgimento di un approfondimento farmacogenetico mirato allo studio dei seguenti enzimi polimorfici:

- *CYP2C9;*
- *CYP2C19;*
- *CYP2D6;*
- *CYP2E1;*
- *UGT2B15;*
- *ADH3.*

Prof. Angelo Demori

Prof. Santo Davide Ferrara

Prof. Gaetano Thiene

NOTE

Dalla disamina comparata della documentazione sanitaria a disposizione del Collegio Peritale sono emerse le incongruenze riportate di seguito.

1. Orario di consulenza psichiatrica.

Non risulta chiaro l'orario in cui si è svolta in Pronto Soccorso la consulenza psichiatrica del 19.06.08.

2. Modalità di somministrazione del Tavor in P.S..

Nel referto di consulenza psichiatrica la Dott.ssa Finazzi scriveva testualmente:

"Più tranquillo dopo sedazione si eseguono esami ematochimici. Si pratica Soluz. Fis 250 ml+ Tavor 1 fl IM".

Nel verbale di Pronto Soccorso il Dott. Catenazzi scriveva:

"H.7.15 TALOFEN 1 FL+FARGANESSE 1 FL IM

SF250CC+TAVOR 1 FL".

Nel diario clinico del reparto di psichiatria il Dott. Fraticelli scriveva:

"...esami ematochimici e infusione di lorazepam 4 mg 1 fl in 250 cc fisiologica".

Le medesime potranno essere oggetto di verifica e di chiarimento nel corso degli ulteriori accertamenti peritali.

