

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Aspetti anatomopatologici delle morti per intossicazione acuta da sostanze stupefacenti nel settore medico-legale barese

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1503188> since 2024-10-17T14:05:23Z

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI DELLE MORTI PER INTOS-
SICAZIONE ACUTA DA SOSTANZE STUPEFACENTI NEL SET-
TORATO MEDICO-LEGALE BARESE

A.S. Dell'Erba*
G. Di Vella*
A. Gentile**
F. Introna jr*

Key words: Drug related deaths (morphine/cocaine); Histopathology; Case review.
Mots clés: Mort par stupéfiants (morphine/cocaine); Histopathologie; Liste des rap-
ports.

Parole chiave: Morte da stupefacenti (morfina/cocaina); Anatomico-istopatologia; Rilievi
casistici.

*SUMMARY: Histopathology of drug related deaths observed at the Institute of Legal
Medicine of Bari (Italy)*

Records of the Institute of Legal Medicine of the University of Bari (Italy) were reviewed for cocaine-morphine related deaths occurring between 1989 and 1991. Thirteen cases of cocaine and 100 cases of morphine related deaths were studied. Cardiovascular and hepatic findings were analyzed, respectively, for cocaine and morphine acute lethal intoxication. For cocaine in one case of cocaine acute intoxication, the cause of death was induced by the rupture of a Berry aneurism; in five cases, a right ventricular dysplasia was considered a contributory factor. Left ventricular hypertrophy and histological evidence of myocardial patchy fibrosis were constantly observed. The absence of myocardial nodular fibrosis was related with the phenomenon of cocaine use by the young in Italy. In morphine related deaths, non specific, chronic, persistent, lobular and active hepatitis were constantly observed at virtually the same rate. The hepatic findings observed were more serious than those described in literature for similar case reports, and were presumed to be related to the influence of the endemic HCV infection present in our region.

*RESUME: Aspects histopathologiques des morts à cause d'intoxication aiguë due à des
substances stupéfiantes dans l'Institut de Médecine Légale de l'Université de Bari*

Les Auteurs décrivent les rapports histopathologiques (cardiaques et hépatiques) qu'on a observés dans 13 cas de mort causée par la cocaïne et dans 100 cas de mort causée par la morphine auprès de l'Institut de Médecine Légale de l'Université de Bari dans la période 1988-1991. Parfaitement d'accord avec ce qui est rapporté dans la

*Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni - Università di Bari (Direttore: prof. A. Dell'Erba).

**Istituto di Anatomia Patologica - Università di Bari (Direttore: prof. L. Pollice).

littérature, la recherche réalisée a mis en évidence que l'usage de la cocaïne produit des lésions cardio-vasculaires et révèle parfois des pathologies préexistantes (anéurisme du polygone de Willis, dysplasie ventriculaire droite) et pousse à l'apparition précoce de la sclérose de l'aorte, de l'hypertrophie ventriculaire gauche et enfin de petites zones de fibrose dans le myocarde ("patchy fibrosis"). On n'a observé aucun cas de "nodular fibrosis" cardiaque (contrairement à la littérature américaine) peut-être parce que le phénomène "cocaïne" est plutôt récent en Italie et que les toxicomanes examinés faisaient usage de plusieurs substances stupéfiantes. D'après les Auteurs, les rapports histopathologiques hépatiques (phlogoses réactionnelles non spécifiques, hépatite chronique persistante, lobulaire, active, etc.) chez les sujets morts pour narcotisme aigu causé par la morphine, demanderaient une classification standardisée et objective. On pourrait interpréter l'aggravation progressive des rapports histopathologiques observés comme l'expression d'une toxico-dépendance de vieille date chez les sujets examinés et de l'endémie d'infection de HCV dans la région d'appartenance.

Introduzione

Il progressivo incremento del numero dei decessi indotto dall'assunzione voluttuaria di sostanze stupefacenti⁽¹⁾ ha stimolato in ambito medico-legale numerosi studi rivolti all'analisi degli aspetti clinici, criminologici, tossicologici, ed in particolare anatomo-patologici.

Nell'ambito di questi ultimi abbiamo effettuato una disamina di alcuni rilievi anatomo-istopatologici di interesse patogenetico e diagnostico ricorrenti alla casistica dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Bari.

In particolare abbiamo ritenuto opportuno esaminare:

- a) i riscontri anatomopatologici dei decessi verificatisi in corso ed a causa di una intossicazione acuta da cocaina;
- b) i rilievi istopatologici riscontrati a livello epatico nei decessi verificatisi per intossicazione acuta da eroina.

Tale nostra scelta trova giustificazione in un duplice ordine di fattori:

- la disamina dei quadri anatomo-patologici da cocaina è infatti giustificata dalla recente comparsa in Italia delle così dette "cocaine related deaths" inclusive sia dei rari decessi da overdose di cocaina, sia dei decessi verificatisi in corso di intossicazione acuta, che delle morti indotte da patologie diverse a loro volta secondarie alla

⁽¹⁾MINISTERO DELL'INTERNO - SETTORE PROBLEMI E SERVIZI SOCIALI - OSSERVATORIO PERMANENTE SUL FENOMENO DROGA - *Andamento della tossicodipendenza in Italia 1984/1990*. Gennaio 1991.

- cronica ed inveterata assunzione della sostanza, anche in assenza di uno stato di stupefazione documentabile;
- la disamina dei reperti anatomo-istopatologici rilevati a livello epatico nei decessi per intossicazione acuta da eroina è stata effettuata al fine di poter valutare, comparando i dati rilevati con quelli riportati in precedenza da altri Autori su diverse casistiche, l'andamento del tipo e dell'entità della compromissione epatica in funzione della ormai raggiunta stabilizzazione del fenomeno "morti da eroina".

Materiale e metodi

E' stata esaminata la casistica dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Bari relativamente al periodo 1988- 1991.

Delle 964 autopsie effettuate ne sono state selezionate 184 relative alle morti da droga.

Da tale sottogruppo sono state estrapolate tutte le "cocaine related deaths", risultate in numero di 13, nonché 100 casi randomizzati di decessi per intossicazione acuta da eroina, privi di storia clinica e reperti anatomo-istopatologici indicativi di una possibile sieropositività HIV.

In sede di valutazione e discussione i due campioni saranno considerati separatamente al fine di favorire il migliore inquadramento nosologico delle patologie obiettivate.

Non sono stati considerati i casi in cui, pur risultando positive le indagini di laboratorio per la ricerca delle sostanze stupefacenti in generale, la morte fu attribuita ad una diversa causa, completamente indipendente dall'uso della cocaina o dell'eroina, ed a queste non riconducibile neanche a livello concausale.

Per ogni caso esaminato sono stati analizzati i reperti autoptici macro- e microscopici nonché le risultanze delle indagini tossicologiche.

Per ciascuna autopsia, così come di routine nel nostro Istituto per le sospette morti tossicologiche, fu seguito un preciso protocollo procedurale comprendente il prelievo di campioni di sangue dalle cavità cardiache, di urina, di numerosi frammenti dei principali organi, l'esecuzione di tamponi nasali, nonché di tamponi vaginali e rettali ove ritenuto necessario.

Risultati

a) Cocaine related deaths

I reperti macro- e microscopici rilevati nei tredici casi di morte

in corso di intossicazione acuta da cocaina sono riportati analiticamente nella tabella 1.

Tab. 1 - Reperti macro- e microscopici riscontrati nella casistica esaminata

Quadri anatomico-istologici	
Reperti macroscopici	Casi osservati
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Displasia miocardio ventr. dx	X X X X X X X
Aneurisma di Berry	X
Aortosclerosi iniziale	X X X X X
Reperti microscopici	
Infiltrazioni eosinofile e linfocitarie del miocardio	X X X X X X X X
Patchy fibrosis	X X X X X X X
Ipertrofia ventricolare sin.	X X X X X X X
Quadri epatici	X X X X X
Edema polmonare emorragico	X X X X X X

In particolare si può evincere che nel 38% dei casi si sono rilevati quadri macro- e microscopici chiaramente indicativi per una displasia ventricolare destra; mentre nel 31% del campione è stata riscontrata una ipertrofia ventricolare sinistra. Iniziali fenomeni di aortosclerosi furono rilevati nel 38% dei casi in corrispondenza del cono d'iezione aortico, in tutta prossimità dell'inserzione valvolare.

Per quanto concerne i reperti istologici degno di nota è stato il riscontro nel 38% dei casi di aree di sclerosi endomiocardica perivasale multifocale, definite nella letteratura anglosassone come aree di "patchy fibrosis"; nel 23% dei casi furono riscontrati modesti e localizzati infiltrati di eosinofili e linfociti endomiocardici.

b) *Decessi da eroina*

Preliminarmente, per una più agevole classificazione, è stato ef-

fettuato un inquadramento nosografico dei quadri istologici di più frequente riscontro⁽²⁻⁵⁾.

FLOGOSI REATTIVA ASPECIFICA (FRA): si tratta di un quadro aspecifico, caratterizzato dalla presenza di scarsi ed isolati infiltrati flogistici parvicellulari soprattutto in sede portale e talora in sede intralobulare, di modesti segni di sofferenza epatocellulare (rigonfiamento idropico, degenerazione torbida e steatosi, ecc.), in assenza di evidenti fenomeni fibrotici, sclerotici, e/o displasici.

EPATITE CRONICA PERSISTENTE (ECP): la flogosi linfomononucleare è limitata allo spazio portale e l'architettura dell'organo è conservata in assenza di discontinuazione della lamina limitante. Può associarsi a fibrosi portale e periportale. Possono talora ricorrere cicatrici lobulari (quali esito di un episodio acuto).

EPATITE CRONICA LOBULARE (ECL): talora definita come epatite acuta persistente o epatite subcronica, tale quadro è caratterizzato da una discreta flogosi portale e periportale, da segni morfologici riconducibili anche ad una forma acuta quali microfocolai necro-flogistici intracinari con disarrangiamento trabecolare. Nelle forme HCV correlate si osservano in maniera caratteristica anche se non specifica^(6,7): 1) danno duttulare; 2) steatosi prevalente microvescicolare; 3) infiltrato linfocitico intralobulare a prevalente localizzazione intrasinusoidale; 4) atteggiamento follicolare dell'infiltrato flogistico a sede portale.

EPATITE CRONICA MODERATAMENTE ATTIVA (ECMA) ED EPATITE CRONICA ATTIVA (ECA): si tratta di due quadri pressoché sovrapponibili e distinguibili solo in base alla entità dei fenomeni che li caratterizzano. Sono contraddistinti da necrosi della lamina limitante, flogosi periportale, aumento di volume relativo degli spazi portali per fenomeni sia di vera e propria flogosi sia di necrosi e di fibrosi. A livello lobula-

⁽²⁾CALÍ A., FIORE-DONATI L. - *Anatomia Patologica Generale ed Applicata*. USES, Padova, 1988.

⁽³⁾LANZA G. - *Anatomia Patologica Sistemica*. Piccin, Padova, 1985.

⁽⁴⁾SCHEUER P.J., ASHRAFZADEH P., SHERLOCK S., BROWN D., DUSHEIKO G.M. - *The Pathology of Hepatitis C*. *Hepatology*, 15, 567, 1992.

⁽⁵⁾SNOVER D.C. - *Biopsy Diagnosis of Liver Disease*. Williams e Wilkins, 1992.

⁽⁶⁾*Op. cit.* sub 4.

⁽⁷⁾*Op. cit.* sub 5.

re si riscontrano fenomeni di citolisi epatocellulare e aspetti di rigenerazione. Nei casi piú gravi non è infrequente il riscontro di necrosi a ponte e di necrosi confluyente delle zone centro-centrali e centro-portali.

CIRROSI: Quadro nosograficamente ben definito caratterizzato da una diffusa fibrosi epatica con formazione di noduli di tessuto strutturalmente anomalo e connessioni vascolari fra sistema afferente ed efferente. Notevole, ma tuttavia variabile, può rivelarsi la presenza di infiltrati di tipo flogistico.

L'esame dei quadri istologici riscontrati a livello epatico nel campione selezionato, cosí come indicato nelle tabelle 2 e 3, ha pertanto consentito innanzitutto di rilevare che nel 98% dei casi ricorreva un marcato quadro di stasi ematica. Nell'8% dei casi i reperti istopatologici non erano invece inquadrabili a motivo della ricorrenza di guasti putrefattivi.

Tab. 2 - Patologie riscontrate nel campione esaminato

Patologie riscontrate	N. tot.
Flogosi reattive aspecifiche	21
Epatite cronica persistente	12
Epatite cronica lobulare	15
Epatite cr. moderat. attiva	19
Epatite cronica attiva	8
Steatosi pura	8
Sclerosi	4
Cirrosi	2
Putrefazione	8
Non lesioni significative	3

Nel 21% dei casi si sono rilevati aspetti istologici chiaramente riferibili a Flogosi Reattiva Aspecifica (FRA), associati nel 20% di essi a quadri steatosici e nel 12% alla presenza di infiltrati linfoidi intrasinusoidali.

Nel 12% dei casi totali si sono riscontrati quadri istologici riferibili ad una Epatite Cronica Persistente (ECP) con ben evidente aumento degli spazi portali per infiltrazione flogistica che assumeva nel 64% delle ECP un chiaro aspetto follicolare mentre nel 28% era già associata alla presenza di un danno duttulare. Fenomeni steatosici sono stati evidenziati nel 50% delle ECP, prevalentemente associati agli aspetti follicolari già descritti.

Nel 15% del campione esaminato si è rilevata la presenza di una Epatite Cronica Lobulare (ECL) con danni duttulari nel 16%, infiltrati linfoidi intrasinusoidali nel 27%, e steatosi nel 33%. Rimarchevole è stato il riscontro di una morfologia follicolare dell'infiltrato flogistico nel 67%.

Nel 19% della globalità dei casi osservati si sono riscontrati aspetti

Tab. 3 - Epatopatie riscontrate con indicazione delle percentuali relative delle principali complicanze rilevate

Flogosi reattive aspecifiche	21%	4% follicoli 12% infiltr. linf. intrasinus 20% steatosi
Epatite cronica persistente	12%	28% danno duttulare 64% follicoli 21% infiltr. linf. intrasinus. 50% steatosi
Epatite cronica lobulare	15%	16% danno duttulare 67% follicoli 27% infiltr. linf. intrasin. 33% steatosi
Epatite cronica moder. attiva	19%	18% follicoli 9% infiltr. linf. intrasin. 13% steatosi 13% ground glass
Epatite cronica attiva	8%	44% follicoli 55% steatosi 50% cirrosi 10% displasia nucleare

istopatologici chiaramente indicativi di una Epatite Cronica Moderatamente Attiva (ECMA); tale dato, assume maggior rilievo se associato al riscontro della Epatite Cronica Attiva (8%), consentendoci di affermare che nella casistica esaminata sussistevano ben nel 27% dei casi quadri di Epatite Cronica Attiva anche se in diversa fase di aggressività.

Da segnalare ancora che in circa il 50% dei casi di Epatite Cronica francamente Attiva (ECA) erano presenti segni di evolutività verso un quadro cirrotico, mentre nel 10% dei casi vi erano chiari segni di displasia di medio grado epatocitaria.

Abbiamo inoltre rilevato nell'8% della casistica esaminata la ricorrenza di una steatosi pura che, esclusivamente per motivi di prudenza e per la carenza di dati anamnestici certi, non è stata inquadrata come lesione su base alcolica e/o iatrogena pur in presenza di altri dati quali la satellitosi o la distribuzione zonale della steatosi, fortemente suggestive in senso etiologico.

Da segnalare infine che solo nel 3% della totalità dei casi il fegato presentava quadri istologici di piena normalità.

Discussione e conclusioni

Per quanto concerne l'esame della casistica relativa ai decessi verificatisi in corso di intossicazione acuta da cocaina, i rilievi anatomopatologici più significativi sono stati riscontrati a carico dell'apparato cardiocircolatorio, in convergenza con quanto segnalato in letteratura circa i reperti autoptici cardiovascolari correlati alla assunzione di cocaina⁽⁸⁻¹²⁾.

Durante l'intossicazione acuta da cocaina, possono verificarsi lesioni di tipo vascolare con rottura di grossi vasi arteriosi, quali ad esempio l'aorta ascendente⁽¹³⁾, o di aneurismi intracerebrali⁽¹⁴⁾, oppure possono realizzarsi spontanee emorragie intracerebrali specie in corso di attività autonomamente tachicardizzanti ed ipertensivizzanti⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Tali lesioni, talora favorite dalla preesistenza di una meiopragia congenita della parete vasale come nelle rotture degli aneurismi del poligono di Willis, riconoscono nella assunzione di cocaina un ruolo causale per il brusco rialzo pressorio che essa determina.

⁽⁸⁾MITTLEMAN R.E., WETLI C.V. - *The Pathology of Cocaine Abuse. Advances in Pathology and Laboratory Medicine*. Mosby Year Book, Inc., 1991.

⁽⁹⁾WIENER R.S., LOCKHART J.T., SCHARTZ R.G. - *Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse: report of two cases*. Am. J. Med., **81**, 699, 1986.

⁽¹⁰⁾TAZELAAR H.O., KARCH S.B., STEPHENS B.G., BILLINGHAM M.E. - *Cocaine and heart*. Hum. Pathology., **18**, 195, 1987.

⁽¹¹⁾REZKALLA S.H., HALE S., KLONER R.A. - *Cocaine-induced heart diseases*. American Heart Journal, **120**, 6, part. I, december 1990.

⁽¹²⁾KARCH S.B., BILLINGHAM M.E. - *The pathology and etiology of cocaine-induced heart disease*. Arch. Pathol. Lab. Med., **112**, 225, 1988.

⁽¹³⁾BARTH C.W. III, BRAY M., ROBERTS W.C. - *Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication*. Am. J. Cardiol., **57**, 496, 1986.

⁽¹⁴⁾LUNDBERG G.O., GARRIOT J.C., CRAVEY R.H., SHAW R.F. - *Cocaine-related death*. J. For. Sci., **22**, 402, 1977.

⁽¹⁵⁾CAPLAN L.R., HIER O.B., BANKS G. - *Current concepts of cardiovascular disease-stroke*. Stroke and abuse, **13**, 869, 1982.

⁽¹⁶⁾LICHTENFELD P.J., RUBIN D.B., FELDMAN R.B. - *Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting*. Archives of neurology, **41**, 223, 1984.

⁽¹⁷⁾LEVINE S.R., WASHINGTON J.M., MOEN N., KIERAN S.N., JUNGER S., WELCH K.M. - *Crack-associated stroke*. Neurology, **37**, 1092, 1987.

⁽¹⁸⁾LEVINE S., BRUST J., FUTRELL N. et al. - *Cerebrovascular complications of the use of the "crack" form of alkaloidal cocaine*. N. Engl. J. Med., **323**, 699, 1990.

⁽¹⁹⁾SCHWARTZ K.A., COHEN J.A. - *Subarachnoid hemorrhage precipitated by cocaine snorting*. Archives of neurology, **41**, 705, 1984.

I fenomeni di incipiente aortosclerosi nonché l'ipertrofia ventricolare sinistra potrebbero essere ritenuti suggestivamente indicativi per la inveterata assunzione di cocaina specie in funzione della giovane età dei soggetti in cui tale rilievo è riscontrato; si tratta di quadri anatomicopatologici che possono trovare giustificazione nelle reiterate *pousses* ipertensive sisto-diastoliche secondarie alla assunzione di cocaina.

Un dato degno di nota è risultato il riscontro in 5 casi (38%) di quadri macro e microscopici chiaramente indicativi di una displasia del miocardio ventricolare destro (foto 1, 2). Si tratta a nostro avviso di un rapporto occasionale sotto il profilo etiopatogenetico ove però la displasia ventricolare può aver rappresentato un "locus minoris resistentiae" durante la fase di intensa sollecitazione funzionale cardiaca indotta dalla cocaina, favorendo una acuta insufficienza destra con edema polmonare, ed eventuali turbe del ritmo cardiaco.

Le risultanze delle indagini istologiche effettuate sulla casistica esaminata hanno evidenziato poi la ricorrenza a livello del miocardio ventricolare sinistro di localizzate aree di fibrosi che ben potevano essere

Foto 1

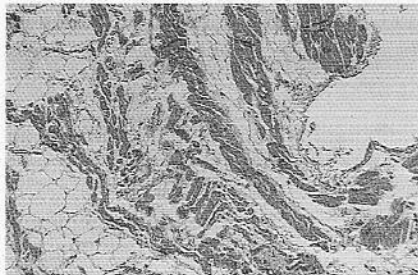


Foto 2

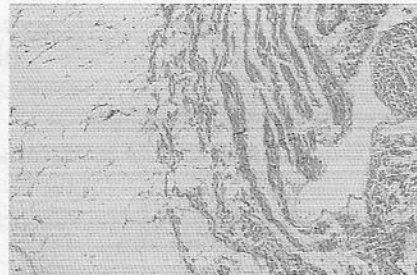


Foto 1 e 2 - La displasia del miocardio ventricolare destro

inquadrate per sede ed estensione fra le "patchy fibrosis" della letteratura anglosassone; si tratta di aree macroscopicamente non apprezzabili e non associate a pregressi quadri infartuali o a coronarosclosi macroscopicamente evidente, localizzate in sede endomiocardica, perivascolare (foto 3).

Tali aree di fibrosi troverebbero il loro momento etiopatogenetico nei ripetuti fenomeni sub-ischemici miocardici indotti dallo squilibrio fra l'aumentata richiesta di performance cardiaca (aumento della forza di contrazione e della frequenza) e la riduzione della perfusione



Foto 3 - La "patchy fibrosis"

(per riduzione dei tempi di diastole, vasospasmo coronarico) che si accompagnano alla assunzione della cocaina^(20,21).

Gli infiltrati di eosinofili o linfociti, riscontrati nel 23% della casistica esaminata, in assonanza con quanto rilevato nella specifica letteratura^(22,23) potrebbero essere considerati un dato aspecifico, correlato con concomitanti fatti settici generalizzati o con fenomeni

disreattivi immunitari coesistenti. Nella casistica esaminata, le infiltrazioni endomiocardiche di linfociti ed eosinofili furono tutte riscontrate in soggetti tossicodipendenti di vecchia data, dediti all'uso di associazioni di stupefacenti (eroina + cocaina) e, con ogni verosimiglianza, possono trovare giustificazione in pregressi stati settici legati alle modalità di inoculazione endovenosa.

Nel complesso, i quadri istologici riscontrati (aree di *patchy fibrosis*, infiltrazioni di eosinofili e linfociti) potrebbero essere considerati delle vere e proprie spine irritative a livello miocardico, capaci di favorire, in corso di sollecitazioni funzionali, la comparsa di aritmie rientranti cardiache che, in assenza di altri reperti, potrebbero giustificare l'exitus del soggetto.

Un cenno merita il confronto con le risultanze emerse dallo studio di una casistica più ampia⁽²⁴⁾ relativa a 50 cocaine related deaths occorse nel periodo 1987-1988 presso l'Office del Medical Examiner di Baltimora.

I risultati della casistica barese mostrano un notevole aumento per-

⁽²⁰⁾SIMPSON R.W., EDWARDS W.O. - *Pathogenesis of cocaine-induced ischemic heart disease*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, **110**, 479, 1986.

⁽²¹⁾ROH L.S., HAMELE-BENA O. - *Cocaine induced ischemic myocardial disease*. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, **11**, 2, 130, 1990.

⁽²²⁾ISNER J.M., ESTES N.A., THOMPSON P.O. - *Cardiac consequences of cocaine: premature myocardial infarction, ventricular tachyarrhythmias, myocarditis and sudden death*. Circulation, **72**, 415, 1985.

⁽²³⁾ISNER J.M. - *Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse*. N. Engl. J. Med., **315**, 1428, 1986.

⁽²⁴⁾INTRONA F. JR., DI VELLA G., CARUSO G., SMIALEK J.E. - *Intossicazione da Cocaina: Aspetti Anatomico-Patologici Cardiaci e Revisione di un Campione*. Cocaine Today - UNICRI - United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute (ONU) - Roma 20-23 Marzo 1991.

centuale delle aree endomiocardiche di infiltrazione linfocitaria (23% contro il 12% riscontrato nella precedente casistica). Per contro, le aree di *patchy fibrosis* hanno avuto un riscontro percentuale notevolmente inferiore (38% contro il 52% della casistica americana) e tale constatazione si associa al mancato rilievo nella nostra casistica di aree di nodular fibrosis o di quadri chiaramente indicativi di un pregresso infarto che ormai per costante letteratura⁽²⁵⁻²⁸⁾ rappresentano l'evoluzione peggiorativa delle *patchy fibrosis* per la cronica reiterazione delle poussè ischemico-ipertensive legate all'assunzione della cocaina.

A nostro avviso tali discordanze potrebbero trovare giustificazione nella relativamente recente diffusione e nella minore frequenza nel nostro Paese "dell'assunzione di cocaina" che ha interessato sinora, almeno in parte, classi di tossicodipendenti di vecchia data dediti da tempo ad altre sostanze stupefacenti quale l'eroina come sarebbe confermato dai risultati tossicologici che hanno evidenziato nel 90% dei casi esaminati la presenza anche di morfina nelle urine in diversa concentrazione⁽²⁹⁾.

Pertanto, allo stato attuale è facile a nostro avviso poter riscontrare nelle "cocaine related deaths" reperti istopatologici favoriti o indotti dall'inveterato uso della eroina, quali ad esempio possono essere considerati le infiltrazioni parvicellulari endomiocardiche, mentre non si sono osservati quadri istopatologici di nodular fibrosis o franche aree di infarto in quanto lesioni indotte solo dall'inveterato, cronico uso della cocaina.

Per quanto concerne invece i rilievi istopatologici osservati a carico del fegato nei soggetti deceduti in corso di intossicazione acuta da eroina occorre ricordare preliminarmente che negli eroinomani il fegato rappresenta un organo "bersaglio" d'elezione, un parenchima cioè particolarmente soggetto a modificazioni patologiche, a causa delle particolari modalità di somministrazione della sostanza, associate spesso a promiscuità di sostanze e ad impurità.

Numerose sono le ipotesi etiopatogenetiche prospettate per giu-

⁽²⁵⁾ *Op. cit.* sub 10.

⁽²⁶⁾ *Op. cit.* sub 12.

⁽²⁷⁾ *Op. cit.* sub 20.

⁽²⁸⁾ *Op. cit.* sub 21.

⁽²⁹⁾ INTRONA F. JR., DI VELLA G., GAGLIANO CANDELA R. - *Cocaine Related Deaths: Report of Twelve Cases*. Zacchia, in corso di stampa.

stificare una così alta ricorrenza di un danno epatico negli eroinomani, specie in considerazione della non epato-tossicità della eroina pura. Senza entrare nel merito di queste ipotesi, può convenirsi che si tratta di epatopatie a genesi multifattoriale nelle quali svolgono ruolo preminente infezioni singole, ricorrenti o sovrapposte da virus diversi quali il virus epatite B, C, delta, ed altri agenti infettivi epatotropi⁽³⁰⁾, spesso sovrapposte a pregresse sofferenze epatiche, di origine endemica o da contestuale abuso di alcool⁽³¹⁾, o autonomamente indotte da eventuali sostanze ad azione epatotossica utilizzate anche come tali, o come stupefacenti alternativi o come sostanze da taglio⁽³²⁾. In merito, non avendo potuto disporre di dati anamnestico-clinici ed ematochimici pregressi della casistica necroscopica esaminata, non abbiamo potuto effettuare alcun inquadramento etiopatogenetico delle epatopatie riscontrate.

L'esame della casistica analizzata ha consentito di rilevare comunque che solo nel 3% dei casi il fegato presentava quadri anatomico-istopatologici di normalità. Per converso, in oltre il 27% dei casi vi erano quadri istologici chiaramente indicativi di una epatite cronica attiva in atto (foto 4), anche se in diversa fase di aggressività, autonomamente complicata in oltre il 50% da una chiara evolutività cirrogena.

Interposti, nel restante campione, si sono rilevati quadri istologici di sofferenza epatica di diversa gravità, dalla Flogosi Reattiva Aspecifica (FRA) caratterizzata da scarsi e isolati infiltrati parvicellulari in sede portale ed intralobulare con modesti segni di sofferenza epatocellulare, riscontrata nel 21% della casistica, alla Epatite Cronica Persistente (ECP) (foto 5) con flogosi limitata allo spazio portale e con architettura dell'organo ancora conservata riscontrata nel 12% dei casi esaminati, alla Epatite Cronica Lobulare (ECL) contraddistinta già da aspetti degenerativi del lobulo epatico associati ad infiltrati linfoidi sia in ambito portale che intralobulare, rilevata nel 15% del campione.

Accanto a tali quadri ricorrevano poi, sporadicamente ma comunque in misura apprezzabile, lesioni "elementari" quali, ad esempio, la steatosi pura non associata a rilevante infiltrazione flogistica e pri-

⁽³⁰⁾PROCACCANTI P., MILICI M., FRANCOFORTE R., PASSAVANTI A., ALBANO N. - *Patologia infettiva ed "eroina da strada"*. Med. Leg. Quad. Cam., XII, 3, 429, 1990.

⁽³¹⁾RUTTEMBERG A.J., KALTER H.O., SANTIGA P. - *The role of ethanol abuse in the etiology of heroin-related death*. J. For. Sci., 35, 4, 891, 1990.

⁽³²⁾KLATT E.C., MILLS N.Z., NOGUCHI T.T. - *Causes of death in hospitalized intravenous drug abusers*. J. For. Sci., 35, 5, 1143, 1990.



Foto 4 - L'Epatite Cronica Attiva

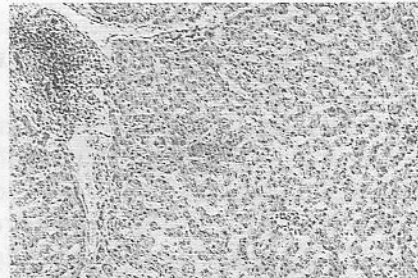


Foto 5 - L'Epatite Cronica Persistente

va di segni di rigenerazione cellulare, riscontrata nell'8% del campione, suggestiva, anche per la presenza talora di fenomeni di necrosi e di satellitosi, per epatopatie alcoliche o iatrogene. In tale ambito meritano altresì di essere ricordati i semplici fenomeni di sclerosi parenchimale interstiziale, non associati a rilevanti quadri di infiltrazione flogistica, riscontrati nel 4% della casistica ed anch'essi potenzialmente riconducibili a pregresso danno epatico di natura diversa. Da richiamare è invece l'assenza di chiari quadri anatomopatologici indicativi di epatopatie in fase acuta.

Nel complesso, i dati ottenuti dalla casistica esaminata non trovano riscontro in analoghi studi casistici effettuati in altri settori medico-legali^(33,34).

Ricordiamo infatti al riguardo che Fiori e Pierucci (1981)⁽³⁵⁾ segnalano, su di un totale di 27 casi, la presenza di Epatite Cronica Persistente nel 30% dei casi, di Epatite Cronica Attiva nel 15% e di fenomeni steatosici nel 37%. Differentemente, Merli e coll. nel 1983⁽³⁶⁾ individuarono, su di un campione di 93 soggetti, segni di Epa-

⁽³³⁾PROCACCANTI P., ALBANO N., PURPURA C. - *Riscontri anatomo-patologici e chimico-tossicologici nelle morti da assunzione di eroina nella Sicilia Occidentale*. Min. Med. Leg., 108, 3, 171, 1988.

⁽³⁴⁾BARTOLONI SAINT OMER F., MONTALTO B., CHIBBARO G., MANFREDINI F. - *Quadri istopatologici epatici e reperti umorali in tossicomani: considerazioni critiche su 37 casi*. Recenti Prog. Med., 67, 70, 1979.

⁽³⁵⁾FIORI M., PIERUCCI G. - *La patologia dei tossicomani: contributo casistico*. Riv. It. Med. Leg., III, 777, 1981.

⁽³⁶⁾MERLI S., VENTURA T., DURANTE F., LUNGI F. - *Lesioni istopatologiche nei tossicodipendenti: il quadro epatico*. Zacchia, 1, 2, 217, 1983.

tite Cronica Persistente nel 65.6% di casi, di Epatite Cronica Attiva nel 13%, di epatopatia alcolica nel 7.5% e segni di steatosi "pura" nel 2.1%.

Gagliano Candela e coll.⁽³⁷⁾ nel 1984 rilevarono in uno studio effettuato sempre sulla casistica dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Bari relativamente al periodo 1979-1984 (23 decessi), la presenza di una Epatite Cronica Persistente nel 26% dei casi nonché di quadri istologici chiaramente indicativi di una Epatite Cronica Attiva nel 21%.

Paties e coll. (1985)⁽³⁸⁾ segnalano la ricorrenza di Epatite Cronica Persistente (definita Epatite Reattiva Aspecifica) nel 52% dei casi e di Epatite Cronica Attiva nel 24%, di cirrosi nel 2% e di epatite acuta nel 12%, rilevando, come dato di particolare importanza, la presenza di fenomeni steatosici nel 70% dei casi.

Nel 1988 Tappero e Turletti, in un approfondito studio su 132 casi autoptici pervenuti all'osservazione dell'Istituto di Scienze Medico-Forensi della Università di Torino⁽³⁹⁾, individuarono la presenza di Epatite Cronica Persistente nel 33% dei casi, di una Epatite Cronica Attiva nella percentuale complessiva del 43%, di cirrosi nel 9.5% e di epatite acuta nel 5%.

Tali difformità percentuali sono, a nostro avviso, giustificate da un duplice ordine di motivi. Innanzitutto occorre considerare, in accordo con quanto segnalato da Tappero e Turletti, che l'epatopatia del tossicodipendente, per le sue proprie caratteristiche patogenetiche, non segue quella evoluzione uniforme e lineare che è propria degli altri epatopazienti per il reiterarsi di noxae patogene e stimoli flogistici epatici favoriti dalle particolari modalità di somministrazione della sostanza stupefacente. Secondo gli Autori la ciclica sollecitazione flogistica a livello epatico è in grado di alterare la normale evolutività della patologia iniziale, favorendo peraltro la contemporanea presenza, di focolai infiammatori in diverso grado di evoluzione. Pertanto un primo fattore di variabilità può essere ricercato nelle diverse modalità at-

⁽³⁷⁾GAGLIANO CANDELA R., COLONNA M., INTRONA F. JR. - *Aspetti tossicologici e medico-legali della morte da droga in Puglia (dal gennaio 1979 al febbraio 1984)*. Atti IV Convegno Nazionale del Gruppo Tossicologi Forensi S.I.M.L.A., Bari 4-6 maggio 1984, pag. 225.

⁽³⁸⁾PATIES C., SCHEA C., PEVERI V., FALZI G. - *La patologia epatica del tossicodipendente. Studio istologico ed immunochimico in 50 casi autoptici*. Arch. Med. Leg. Ass., 7, 102, 1985.

⁽³⁹⁾TAPPERO P., TURLETTI M. - *Reperti epatici e polmonari in tossicodipendenti. Casistica del settore medico-legale torinese*. Min. Med. Leg., 108, 2, 55, 1988.

tuative (sede e numero di prelievi) degli accertamenti istologici necessari per il corretto inquadramento diagnostico.

Inoltre, come già si è avuto modo di accennare, la soggettività di lettura dei preparati istologici può rappresentare un ulteriore elemento di variabilità sia per il richiamo ed il riferimento a differenti classificazioni nosografiche, sia per i limiti talmente sfumati fra quadri patologici pur classificabili in maniera differente così da giustificare errori diagnostici, favoriti spesso dalla lettura di un numero insufficiente di preparati. Si pensi ad esempio a quanto sfumati possono essere a volte i criteri differenziali fra Epatite Cronica Moderatamente Attiva ed Epatite Cronica Attiva; eppure tale distinzione è di primaria importanza: effettuando infatti solo semplicistiche differenziazioni fra forme persistenti ed aggressive ci si discosterebbe dalla più attenta ed attuale analisi anatomico-patologica.

Infine, pur con le riserve fin qui esposte, l'esame comparato delle casistiche permette una ulteriore considerazione. Si può infatti rilevare il progressivo aumento percentuale delle epatopatie di maggiore gravità con una concomitante riduzione delle forme più lievi. L'Epatite Cronica Persistente infatti, descritta nel 65.6% del campione esaminato da Merli e coll. nel 1983, è stata rilevata nel 52% dei casi studiati da Paties e coll. nel 1985, nel 33% da Tappero e Turletti nel 1988 e nel 12% nella nostra casistica. A fronte di tale riduzione, l'Epatite Cronica Attiva è risultata in aumento: era il 13% nella casistica romana, il 24% in quella di Paties e Coll., addirittura il 43.3% in quella di Tappero e Turletti ed il 27% nella nostra.

Tale evolutività può essere considerata secondaria, a nostro avviso, alla stabilizzazione del fenomeno "eroinodipendenza" per cui le morti da narcotismo acuto o ad esso riconducibili sono sempre più frequenti in soggetti con lunga storia di tossicodipendenza nei quali la lunga latenza clinica ed il reiterarsi di insulti infiammatori a livello epatico possono aver favorito la maggiore gravità della epatopatia.

Un ultimo cenno merita infine l'analisi comparata fra le risultanze dell'indagine effettuata da Gagliano e coll. nel 1984 e quelle emerse dalla presente disamina, entrambe inerenti la casistica dell'Istituto di Medicina Legale di Bari, sia pur per periodi diversi.

In entrambi gli studi si è rilevata una percentuale di Epatite Cronica Attiva relativamente elevata associata a percentuali di Epatite Cronica Persistente inferiori rispetto ad analoghe casistiche di settori diversi. Il rilievo, che merita di essere studiato più approfonditamente, potrebbe trovare giustificazione nella sovrainfezione da virus B o delta, in un quadro di sofferenza epatica indotta dalla pereg-

sa ricorrenza di una epatite HCV correlata, endemica nelle nostre regioni⁽⁴⁰⁾.

RIASSUNTO

La sempre maggiore diffusione dell'uso di sostanze stupefacenti a scopo voluttuario ed il correlato aumento delle morti da narcotismo acuto hanno indotto gli AA. ad una revisione casistica anatomo-istopatologica di queste.

A tale scopo sono stati esaminati 13 casi di morte correlata all'uso di cocaina e 100 casi di decessi secondari all'assunzione di eroina pervenuti all'osservazione dell'Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni dell'Università di Bari nel periodo 1988-1991. In particolare, per ciascuno dei due gruppi si sono considerate rispettivamente le alterazioni cardiache e quelle epatiche.

I risultati dell'esame hanno permesso utili rilievi. Infatti si è constatato, in accordo con altri riscontri in bibliografia, che l'assunzione di cocaina favorisce il manifestarsi di lesioni di tipo vascolare slatentizzando quadri di miopragia preesistenti (aneurismi del poligono del Willis, displasia ventricolare destra), ovvero inducendo il precoce manifestarsi di fenomeni aortosclerotici, di ipertrofia ventricolare sinistra e di minute aree di fibrosi parenchimale ("patchy fibrosis"). L'esame ha inoltre permesso di evidenziare, in parziale difformità con casistiche degli Stati Uniti, che non ricorrono quadri di "nodular fibrosis" e ciò forse, a motivo della relativa recentezza del fenomeno "cocaina" in Italia e della multipla tossicodipendenza dei soggetti esaminati.

In ordine alle alterazioni epatiche in soggetti deceduti per narcotismo acuto da eroina, gli AA. sottolineano la necessità di pervenire ad una classificazione standardizzata quanto più possibile oggettiva dei quadri anatomo-patologici che vanno dalle flogosi reattive aspecifiche a quelli della epatite cronica persistente, lobulare ed attiva.

In comparazione con altri analoghi studi si è rilevato nel tempo uno spostamento progressivo verso aspetti di sempre maggiore gravità e questo è stato ritenuto secondario alla più lunga storia di tossicodipendenza dei soggetti esaminati e, nelle nostre regioni, all'endemia di infezioni da HCV.

⁽⁴⁰⁾SANSONNO O., DAMMACCO F. - *Antibodies to hepatitis C virus in non-A, non-B post-transfusion and cryptogenetic chronic liver disease.* Lancet, 2, 798, 1989.